Pharmazeutische Chemie

Darstellung von Salzen organischer Basen, insbesondere von salpetrigsauren Alkaloiden

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von

Wilhelm Mühlhoff

aus Espei i. W.

1937

DRUCK: HEINRICH PÖPPINGHAUS, o. H.-G., B.-LANGENDREER

Tag der mündlichen Prüfung: 27. I. 1937.

Dekan: Herr Prof. Dr. T r i e r.

Referent: Herr Prof. Dr. H. P. K a u f m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Arzneistoffe basischer Natur werden in zahlreichen Fällen in Form ihrer Salze verwandt. Meist erreicht man damit eine bessere Löslichkeit und damit eine schnellere Resorption. Die Säure — wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure — ist meist an der Arzneiwirkung nicht beteiligt. Die Herstellung geschieht am einfachsten durch Zusammengeben von Säure und Base. Seltener verwendet man das Salz einer Säure unter Austausch gegen eine andere, wie etwa die Umsetzung eines salzsauren Alkaloides mit Silbersulfat.

Besondere Schwierigkeit bietet die Gewinnung von Salzen organischer Basen, wenn die zu verwendende Säure in freiem Zustand nicht beständig ist. Dies gilt z. B. für salpetrige Säure und Rhodanwasserstoffsäure. Derartige Salze sind aber deshalb wichtig, weil der Säurekomponenten gleichfalls eine Wirkung zukommt.

Nachstehende Versuche gehen von dem Gedanken aus, neue Methoden zur Herstellung von Salzen der salpetrigen Säure und der Rhodanwasserstoffsäure zu suchen, die unter Umständen auch allgemein verwandt werden können.

I. Salze der salpetrigen Säure.

Die salpetrige Säure spielt in der organischen Chemie synthetisch wie analytisch eine sehr wichtige Rolle. Es sei auf einige der häufigsten Anwendungsgebiete kurz hingewiesen: Ihre Verwendung zur Kennzeichnung des Charakters der Aminbasen, zur Darstellung von Nitro-, Nitroso- und Isonitrosoverbindungen, ihre Anwendung beim Diazotierungsprozeß, der für die wissenschaftliche wie technische Chemie Verbindungen von hervorragender Wichtigkeit liefert.

Auch als Arzneistoff hat sich die salpetrige Säure bewährt. Das Deutsche Arzneibuch enthält die salpetrigsauren Ester des Aethyl- und des Amylalkohols. Neben diesen älteren Arzneiformen haben vor allen Dingen neuere salpetrigsaure Verbindungen in der Arteriosklerose-Behandlung Bedeutung erlangt: Der salpetrigsaure Cholinester ist wegen seiner günstigen Beeinflussung des arteriellen Hochdruckes bekannt, und die Komplexverbindung des Theobromincalciums mit Calciumnitrit

(Vasoklin) zählt auf Grund langjähriger, klinischer Prüfungen zu den wirksamsten Gefäßmitteln, die merkbar den erhöhten Blutdruck senken. Da jedoch die Nitritwirkung nicht ausschließlich auf die Behandlung der Arteriosklerose eng zu begrenzen ist, sondern ganz allgemein bei Gefäßspasmen und erhöhtem Gefäßtonus der Arterien und Arteriolen zu beobachten ist, wirken Nitrite in geeigneten Dosen sehr günstig bei Migräne, den verschiedenen Arten von Angina pectoris und ähnlichen durch Gefäßkrämpfe bedingten Erkrankungen.

Nachstehende Untersuchungen wurden in der Absicht angestellt, salpetrigsaure Salze von Arzneimitteln herzustellen, die an sich schon ähnliche Indikationen aufweisen, insbesondere von Alkaloiden, z. B. von Ephedrin, Codein, Aethylmorphin, Diaethylacetylchinin und Chinin.

Folgende salpetrigsauren Salze sind bisher in der Literatur beschrieben: Hydroxylaminnitrit, Hydrazinnitrit ($H_2NNH_2 \cdot HNO_2$) [1]), Triphenylaethylaminnitrit, Diphenylaethylaminnitrit [2]), Additionsverbindungen der salpetrigen Säure mit Tetramethyldiaminotriphenylamin [3]), Phenylacetamidinnitrit [4]). Ihre Darstellung gestaltete sich häufig recht schwierig und meist unter gleichzeitiger molekularer Veränderung des Ausgangsstoffes [5]), während dieser bei den salpetrigsauren Salzen dieser Arbeit unverändert, wie aus anderen Salzen, zurückgefällt werden konnte.

Darstellungsmethoden.

Da freie salpetrige Säure nur umständlich und in verdünnter Lösung darzustellen ist, wurde nach neuen Methoden zur Gewinnung von salpetrigsauren Salzen organischer Basen gesucht. Ein bequemer Weg wurde zunächst in der Einwirkung von anorganischen Salzen auf die basischen Stoffe bei Gegenwart von Kohlendioxyd gefunden. Diese Art der Herstellung, die der Kürze halber als „Karbonatmethode" bezeichnet werden soll, läßt sich durch folgendes Schema ausdrücken:

---

1) C. 1930 I. 3655.
2) C. 1928 II. 441.
3) C. 1927 II. 1026.
4) C. 1919 III. 328.
5) C. 1919 III. 328. Das Chlorhydrat des Phenylacetiminoaethylaethers liefert bei der Behandlung mit Natriumnitrit unter Gasentwicklung und Bildung von Phenylessigester: Phenylacetamidinnitrit. — Es liegt also durch die Amidinbildung ein anderes Endprodukt als das Salz des Ausgangsstoffes vor:

$C_6H_5CH_2C(NH) \cdot OC_2H_5 \cdot HCL + NaNO_2$

$C_6H_5CH_2C(HN) \cdot NH_2 \cdot HNO_2$.

$$2MeNO_2 + 2Mol\ Base + CO_2 + H_2O = 2Base \cdot HNO_2 + Me_2CO_3.$$

Dabei ist Me ein einwertiges Metall, die Base bindet ein Aequivalent Säure. Der Beweis, daß Kohlendioxyd an der Umsetzung beteiligt ist, wird im experimentellen Teil durch Versuche unter Wasserstoff und Kohlendioxyd bei der Darstellung von rhodanwasserstoffsaurem Ephedrin aus Rhodankalium und Ephedrin gebracht. Will man auf diese Weise Nitrite darstellen, so wird in ein Gemisch von anorganischem Nitrit und organischer Base Kohlendioxyd eingeleitet. Bei Verwendung von Ephedrin verlaufen folgende Reaktionen:

$$2KNO_2 + 2Eph + H_2O + CO_2 = 2Eph \cdot HNO_2 + K_2CO_3.$$

$$Ca(NO_2)_2 + 2Eph + H_2O + CO_2 = 2Eph \cdot HNO_2 + CaCO_3.$$

Eine zweite Methode wurde in der Umsetzung der Hydrochloride der Basen mit anorganischen Nitriten gefunden, z. B.

1.) $Codein \cdot HCl + AgNO_2 + H_2O = Codein \cdot HNO_2 + AgCl.$

2.) $2\ Diaethylacetylchinin \cdot HCl + Pb(NO_2)_2 + Aceton - H_2O = 2\ Diaethylacetylchinin \cdot HNO_2 + PbCl_2.$

3.) $2\ Diaethylacetylchinin \cdot HCl + Ca(NO_2)_2 + Aceton - H_2O = 2\ Diaethylacetylchinin \cdot HNO_2 + CaCl_2.$

Auch Sulfate der Basen sind anwendbar, z. B. bei Umsetzung von Chininsulfat mit Bariumnitrit:

$$(Chinin)_2 \cdot H_2SO_4 + Ba(NO_2)_2 + Aceton - H_2O = 2\ Chinin \cdot HNO_2 + BaSO_4.$$

Die Einzelheiten der experimentellen Durchführung der Methoden sind im Versuchsteil geschildert.

Die dargestellten salpetrigsauren Salze von Alkaloiden verdienen insofern eine besondere Beachtung, als bisher die gleichzeitige Verabreichung von Alkaloiden und Nitriten als Arzneimischung nicht möglich war: Es wird vor der Kombination dieser Arzneistoffe wegen der bestehenden Oxydation durch die salpetrige Säure in Form der arzneilich gebrauchten Ester gewarnt [6]).

In chemischer Hinsicht stellt weiter das hergestellte salpetrigsaure Ephedrin einen neuen Beitrag zur

6) Bayer (I. G.), Apotheker-Jahrbuch 1935.

Chemie der sekundären Amine dar: Es ist eine bekannte Tatsache, daß sekundäre Amine mit salpetriger Säure unter Bildung von Nitrosoverbindungen reagieren, eine Reaktion, die zur Unterscheidung der Aminbasen allgemein üblich ist. Nun ist aber in dieser Arbeit durch die Darstellung des salpetrigsauren Ephedrins eindeutig bewiesen worden, daß die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung eines sekundären Amins mit Nitriten so gewählt werden können, daß diese, für die sekundären Amine analytisch charakteristische Nitrosoverbindung nicht entsteht. Neben der chemischen Bedeutung steht die pharmakologische: Die Bildung von Nitrosoverbindungen bedingt meist einen toxischen Charakter des Arzneistoffes. Bei einer einfachen Salzbildung des chemisch unveränderten Stoffes fällt dieser Nachteil fort; dazu kommt noch die therapeutische Wirkung der salpetrigen Säure.

Neben dem salpetrigsauren Salz des sekundären Amins im Ephedrin liegt auch das salpetrigsaure Salz eines tertiären Amins im salpetrigsauren Codein vor, von dem bisher nur die Nitrosoverbindung als Zwischenprodukt einer Reaktion mit salpetriger Säure bekannt war [7]).

Sehr geeignet für eine arzneiliche Anwendung scheint die Nitritverbindung des Chinins zu sein, die sich durch große Beständigkeit, auch gegen Luftfeuchtigkeit, auszeichnet, ein Umstand, der praktisch neben der guten Wasserlöslichkeit wertvoll ist.

II. Salze der Rhodanwasserstoffsäure.

Die Rhodanwasserstoffsäure hat in Form von anorganischen, organischen und komplexen Salzen in der neuzeitlichen Therapie Verwendung gefunden. Zwei Indikationsgebiete sind besonders hervorzuheben: das der Hypertonie und das der Erkältungskrankheiten. Für den letztgenannten Fall stellt das Rhodan ein „körpereigenes, natürliches" Heilmittel dar. Der menschliche Körper verfügt nämlich selbst über die Fähigkeit, Rhodanverbindungen aufzubauen und scheidet diese in Schleim sezernierenden Drüsen gemeinsam mit den Schleimstoffen aus. So findet man Rhodansalze im Parotis- und Submaxillarisspeichel, wo das Rhodanion die Viscosität dieser

7) C. 1930 I. 3310.
Codein + Natriumbisulfit + $NaNO_2$ (80—95°)
$=N—CH_3$ .. $=N—NO$ .. $= N—H$
tert. Amin Nitros. Cod. sek. Amin.

Schleimstoffe wesentlich zu beeinflussen scheint. Es lag der Gedanke nahe, durch zusätzliche, medikamentöse Verabreichung von Rhodanverbindungen dem Körper die Möglichkeit zu geben, krankhafte und zähflüssige Schleimherde durch erhöhten Rhodangehalt schneller zu verflüssigen. Diese Überlegungen führten zu der Anwendung des Rhodans als Expectorans: Das meist zähe Bronchialsekret wird verflüssigt und kann leichter ausgeschieden werden.

Der Darstellung von rhodanwasserstoffsaurem Ephedrin lag die Absicht zugrunde, die therapeutische Wirkung des Ephedrins, das in der Behandlung des Asthmas und den Erkrankungen der Luftwege wesentliche Bedeutung erlangt hat, durch Hinzufügen dieser schleimlösenden Komponente noch günstiger zu gestalten.

Darstellungsmethoden.

Freie Rhodanwasserstoffsäure ist unbeständig und schwierig herzustellen. Ein einfaches Zusammengeben von Säure und Base kommt deshalb bei der Darstellung von Salzen nicht in Frage. Die übliche Darstellungsweise beruht auf einer Umsetzung eines anorganischen Rhodansalzes mit der entsprechenden organischen Salzverbindung unter Austausch der Säurereste, nach dem Schema:

$$\text{Chinin} \cdot \text{HCl} + \text{KSCN} = \text{Chinin} \cdot \text{HCNS} + \text{KCl}.$$

Es ist in dieser Arbeit gelungen, rhodanwasserstoffsaure Salze auch nach der „Karbonatmethode“ herzustellen:

$$2\ \text{KSCN} + 2\ \text{Eph} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 = 2\ \text{Eph} \cdot \text{HSCN} + \text{K}_2\text{CO}_3.$$

Diese Methode bietet die Möglichkeit, die organische Base als solche direkt mit dem Salz der anorganischen Säure unter Einleiten von Kohlendioxyd umzusetzen, während bei den früheren Methoden bereits ein Salz der Base vorliegen mußte.

Eine weitere bequeme Methode zur Darstellung der rhodanwasserstoffsauren Verbindung des Ephedrins wurde in der Umsetzung von Rhodanammonium mit Ephedrin gefunden.

Die bei der Darstellung der salpetrigsauren und rhodanwasserstoffsauren organischen Verbindungen benutzten Salze (KNO_2, $Ca(NO_2)_2$, KSCN, $Ca(SCN)_2$) sind mehr oder weniger stark hydrolytisch gespalten, d. h., sie reagieren in Lösung alkalisch. Daß diese Hydrolyse die Salzbildung nicht bestimmt, wird durch den Umstand bewiesen, daß aus neutralem

Natriumchlorid und Ephedrin in wäßriger Lösung unter Einleiten von Kohlendioxyd salzsaures Ephedrin erhalten wird. Weiter wird bewiesen, daß die starke Basizität des Ephedrins nicht allein für den Verlauf der Reaktion maßgebend ist, da auch Chinin als schwächere Base nach der Karbonatmethode unter Bildung eines rhodanwasserstoffsauren Salzes reagiert.

Im letzten Teil der Arbeit wird die bekannte Tatsache, daß einige Alkaloide als starke (Ephedrin) oder beständige, nicht flüchtige (Chinin) organische Basen aus Ammoniumsalzen Ammoniak freimachen, zu einer sehr bequemen Darstellungsweise der rhodanwasserstoffsauren Salze der betreffenden Basen praktisch verwertet.

VERSUCHSTEIL.

I. Ephedrin.

Darstellung eines Nitrites nach der Karbonat-Methode.

a) Überschuß von Alkalinitrit:

$2\ KNO_2 + 2\ Eph^{8}) + H_2O + CO_2 = 2\ Eph \cdot HNO_2 + K_2CO_3$.
Angewandt: 18 g KNO_2 + 8 g Eph + 36 g H_2O.

Man leitet unter Erwärmen auf 30—40° unter häufigem Umschütteln in die Aufschwemmung des Ephedrins in Wasser Kohlendioxyd ein, bis sich alles Ephedrin gelöst hat und die Lösung klar wird (gegebenenfalls setzt man noch etwas Wasser zu). Bei Zimmertemperatur läßt man noch weiter einige Zeit Kohlendioxyd einwirken, kühlt ab und läßt auf Eis (unter weiterer Kohlendioxyd-Zufuhr) kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt.

Zu der Mutterlauge kann man noch einmal 4 g Ephedrin und 9 g Kaliumnitrit und einige Kubikzentimeter Wasser geben und weiter in der beschriebenen Weise Kohlendioxyd einleiten. Das Reaktionsprodukt wird über Calciumchlorid (15 mm), dann über Phosphorpentoxyd (15 mm) getrocknet und das salpetrigsaure Ephedrin mit absolutem Aethylalkohol extrahiert (Kaliumnitrit löst sich nicht).

Der Alkohol kann im Vakuum bei 10 mm abgesaugt und der Rückstand durch Extrahieren mit Aether von Alkohol und Ephedrin gereinigt werden. Zweckmäßig wird aber das in Alkohol gelöste salpetrigsaure Ephedrin durch Zusatz von genügend Aether gefällt und dann getrocknet.

Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, wird wieder in absolutem Alkohol gelöst, filtriert und abermals mit Aether gefällt; man wäscht mit Aether nach und trocknet.

Die Stickstoffbestimmung des durch Abdunsten des Alkohols und Extrahieren mit Aether erhaltenen Stoffes ergab nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd (15 mm) den Wert:

---

8) Hier und im folgenden ist Ephedrin mit Eph abgekürzt.

3,280 mg Sbst.: 0,369 ccm N (24°; 761 mm).
Eph · HNO_2 Ber. N 13,21.
Gef. N 12,94.

Der noch einmal aus der absolut-alkoholischen Lösung mit Aether gefällte Stoff hatte folgenden Stickstoffgehalt:

6,115 mg Sbst.: 0,706 ccm N (19°; 752 mm).
4,775 mg Sbst.: 0,564 ccm N (22°; 752 mm).
Eph · HNO_2 Ber. N 13,21.
Gef. N 13,35; 13,52.
Schmp. = 109—115°.

Nach der angeführten Darstellungsweise wurden größere Mengen von salpetrigsaurem Ephedrin hergestellt.

Sowohl der wasserfreie Nitrit-Ester als auch die Nitrosoverbindung des Ephedrins haben einen höheren Stickstoffwert. Außerdem löst sich die Nitrosoverbindung in Aether und hat einen Schmp. von 78—80°, während der erhaltene Stoff durch Aether aus seiner alkoholischen Lösung gefällt wird und sein Schmp. bei 109—115° liegt. Die Unlöslichkeit in Aether spricht ebenfalls gegen einen Ester.

Für den Salzcharakter ist die leichte Löslichkeit in Wasser und die Möglichkeit anzuführen, den Stoff aus seiner wäßrigen Lösung durch ein anorganisches Nitrit auszusalzen: Das gebildete salpetrigsaure Ephedrin kann durch eine bestimmte Konzentration von Kaliumnitrit in wäßriger Lösung kristallin ausgeschieden werden.

Aus der wäßrigen, neutralen Lösung kann durch Zusatz von wenig Silbernitrat Silbernitrit gefällt werden.

Die wäßrige Lösung gibt mit Eisensulfatlösung sofort eine gelbbraune Trübung (Vergleichsreaktion mit Natriumnitrit).

Die üblichen Nachweise für salpetrige Säure, die auf der Bildung von Azofarbstoffen beruhen, fallen eindeutig positiv aus[9]). Wegen der zu erwartenden Unbeständigkeit eines salpetrigsauren Esters in wäßriger Lösung dürften allerdings diese Reaktionen nicht eindeutig gegen einen Ester sprechen, zumal die Bildung von Azoverbindungen in saurer Lösung vor sich geht, ein Umstand, der, selbst bei Anwendung von wenig Essigsäure, die Spaltung eines Esters weitgehend begünstigen würde[10]). Doch dürften die weiter oben angeführten

9) C. 1925 I. 1423; 1912 I 382; 1933 I 975, 1975.

10) Der Salpetrigsäure-äthylester gab mit Benzidinchlorid und β-Naphthol keine Reaktion, wohl aber der Amylester, sogar dann, als derselbe frisch über Magnesiumoxyd und Calciumchlorid destilliert wurde.

Eigenschaften des Stoffes für ein Salz der salpetrigen Säure beweisend sein.

Eine Nitroverbindung kommt ebenfalls nach der Darstellungsweise und den Eigenschaften des Stoffes nicht in Frage.

b) Überschuß von Ephedrin:

$$2\ KNO_2 + 2\ Eph + H_2O + CO_2 = 2\ Eph \cdot HNO_2 + K_2CO_3.$$

0,15 g Kaliumnitrit werden in 5—10 ccm Wasser gelöst und 0,5 g Ephedrin in der Lösung suspendiert. Es wird solange bei 30—35° Kohlendioxyd eingeleitet, bis alles Ephedrin gelöst ist und die Lösung gegen Lackmus noch alkalisch reagiert. Dann läßt man im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid zur Trockne abdunsten, trocknet über Phosphorpentoxyd und extrahiert das überschüssige Ephedrin mit trockenem Aether.

c) Verwendung von Erdalkalinitrit; Überschuß von Nitrit:

$$Ca(NO_2)_2 + 2\ Eph + H_2O + CO_2 = 2\ Eph \cdot HNO_2 + CaCO_3.$$

Man löst 2,5 g Calciumnitrit in 5 ccm Wasser, gibt 0,5 g Ephedrin hinzu und leitet bei 35° Kohlendioxyd ein. Nach beendeter Umsetzung wird von der Karbonatfällung warm abfiltriert (unter weiterem Zusatz von wenig Wasser, um alles gebildete salpetrigsaure Ephedrin in Lösung zu halten). Beim Erkalten und anschließend auf Kältemischung kristallisiert der Stoff aus. Man reinigt ihn durch Umkristallisieren aus Wasser (35—40°) und Einengen der Lösung im Exsikkator.

d) Erdalkalinitrit und überschüssiges Ephedrin:

$$Ca(NO_2)_2 + 2\ Eph + H_2O + CO_2 = 2\ Eph \cdot HNO_2 + CaCO_3.$$

Zu 1,2 g Calciumnitrit und 4 g Ephedrin werden 25 ccm Wasser gegeben; in dieser Wassermenge geht nicht alles Ephedrin in Lösung. Hierauf wird bei etwa 35° bis zur beendeten Calciumfällung Kohlendioxyd eingeleitet und das Karbonat abfiltriert.

Das Filtrat läßt man im Vakuumexsikkator zur Trockne abdunsten und behandelt den Rückstand zur Entfernung des Ephedrin-Überschusses mit Aether. Der in Aether unlösliche Anteil wird in wenig absolutem Alkohol gelöst, filtriert und im Filtrat das salpetrigsaure Ephedrin durch Zusatz von genügend Aether gefällt. Der Stoff wird abfiltriert und getrocknet.

II. Versuche zur Darstellung des salpetrigsauren Codeins.

a) Mit Hilfe der Karbonatmethode:

In eine konzentrierte Calciumnitrit-Lösung wurde fein gepulvertes Codein eingetragen und zunächst kalt, dann bei Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad Kohlendioxyd eingeleitet. Es wurde warm von der Karbonatfällung abfiltriert und zum Kristallisieren auf Eis gestellt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wenig warmem Wasser hatte der erhaltene kristalline Stoff einen Stickstoffgehalt von 14,55%.

5,405 mg Sbst.: 0,681 ccm N (23°; 761 mm).
Codein · HNO_2 (wasserfrei) Ber. N 8,09.
Gef. N 14,55.

Der Versuch wurde in der Kälte wiederholt: Das Codein wurde in einer Lösung von 7 g Calciumnitrit in 15—20 ccm Wasser suspendiert und langsam Kohlendioxyd eingeleitet. Nach erfolgter Umsetzung (mikroskopisch: Nadeln; die Lösung ist noch alkalisch) wurde das Reaktionsprodukt mit der Karbonatfällung abfiltriert und auf Ton abgepreßt. Nachdem einmal mit wenig kaltem Wasser (Calciumnitrit-Überschuß) gewaschen und dann getrocknet worden war, wurde der organische Stoff durch Extrahieren mit Alkohol (30—35°) von Calciumkarbonat getrennt. Aus dieser alkoholischen Lösung wurde durch ein Aether-Petrolaether-Gemisch ein zunächst öliges Produkt ausgeschieden, das nach erfolgtem Kristallisieren abgesaugt und einmal zur Reinigung von Calciumnitrit aus wenig warmem Wasser umkristallisiert wurde. Durch erschöpfendes Extrahieren mit Benzol und anschließend mit trockenem Aether wurde das überschüssige Codein entfernt.

Nach 35-stündigem Trocknen über Phosphorpentoxyd hatte der Stoff einen Stickstoffgehalt von 6,55%.

0,0492 g Sbst.: 2,30 ccm n/10 HCl
Codein · HNO_2 (wasserfrei) Ber. N 8,09.
Gef. N 6,55.

Die Substanz scheint mit dem später aus anderen Darstellungen erhaltenen und als salpetrigsaures Codein analysiertem Stoff identisch zu sein; die dort festgestellte Schwierigkeit des Trocknens infolge Zersetzlichkeit und des sehr hygroskopischen Charakters (des trockenen Stoffes) lassen die Analysendifferenz möglich erscheinen, zumal einige der später ermittelten Stickstoffwerte eines Stoffes einer anderen Darstellungsweise (Silbernitrit) in der gleichen Höhe liegen:

N 6,64; 6,27; 6,55; 6,64; 6,61; 6,80; 7,25.

Der erhaltene Stoff ist in Aether und Benzol unlöslich, mit verdünnten Säuren kann salpetrige Säure nachgewiesen werden [11]). Man kann aus der Substanz mit Natronlauge Codein zurückfällen.

b) Versuche zur Darstellung von salpetrigsaurem Codein mit Silbernitrit:

$$Cod \cdot HCl + AgNO_2 + H_2O = Cod \cdot HNO_2 + AgCl.$$

Genau abgewogene, aequivalente Mengen Silbernitrit und salzsaures Codein ließ man in wäßriger Lösung unter leichtem Verreiben des Silbernitrits bis zur vollständigen Umsetzung reagieren. Die Reaktion verlief langsam. (Mikroskopisch: das Silbernitrit hat nadelförmige Kristalle und ist so leicht von Silberchlorid zu unterscheiden.) In der von dem gebildeten Silberchlorid abfiltrierten Lösung waren Cl'- u. Ag'-Ionen nicht mehr, bzw. nur noch in geringsten Mengen nachzuweisen. Das Wasser wurde im Exsikkator über Calciumchlorid und 10 bis 15 mm bei Zimmertemperatur abgedunstet, das Reaktionsprodukt in Alkohol gelöst und mit Petrolaether gefällt. Nach erschöpfendem Extrahieren mit Benzol und Aether wurde der Stoff über Calciumchlorid getrocknet und hatte dann einen Stickstoffwert von 6,64%.

8,325 mg Sbst.: 0,475 ccm N (20°; 759 mm).
Codein · HNO_2 (wasserfrei) Ber. N 8,09.
Gef. N 6,64.

Eine Kristallwasserbestimmung, bzw. ein absolutes Trocknen, ist nicht möglich, da, wie später angeführt, der Stoff sich nicht unzersetzt trocknen läßt.

Der Versuch wurde unter Verwendung eines geringen Überschusses an Silbernitrit, das sich nach beendeter Umsetzung wieder vollständig mit salzsaurem Codein entfernen ließ, wiederholt. Um Reste von Silbernitrit oder salzsaurem Codein in Lösung zu halten, dunstete man nicht ganz bis zur Trockne ab. Die Kristalle wurden auf Ton abgepreßt, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und mit Aether extrahiert.

Stickstoffbestimmung:

0,0458 g Sbst.: 2,05 ccm n/10 HCl
Codein · HNO_2 (wasserfrei) Ber. N 8,09.
Gef. N 6,27.

11) Diese hier und im folgenden mehrfach angewandte Prüfung auf salpetrige Säure beruht auf ihrer Unbeständigkeit. Die primär entstehende freie Säure zersetzt sich unter Abgabe von Stickoxyd (NO), bzw. NO_2, (N_2O_4).

Der gleiche Stoff wurde weiter mit absolutem Benzol und Aether extrahiert und längere Zeit über Calciumchlorid bei 15 mm getrocknet.

Stickstoffbestimmung:

0,0470 g Sbst.: 2,20 ccm n/10 HCl
Codein · HNO_2 (wasserfrei) Ber. N 8,09.
Gef. N 6,55.

Weitere Stickstoffbestimmungen ergaben die Werte: N 6,64; 6,61.

Ein Teil dieses analysierten Stoffes wurde aus wenig Wasser umkristallisiert (eine geringe Gelbfärbung läßt sich vermeiden, wenn der Stoff bei möglichst niedriger Temperatur gelöst wird) mit Benzol und Aether extrahiert und wieder über Calciumchlorid bei 15 mm getrocknet. Auf Gewichtskonstanz wurde nicht geprüft. Stickstoff- und Kohlen-Wasserstoffbestimmung:

4,911 mg Sbst.: 0,289 ccm N (20°; 754 mm).
3,775 mg Sbst.: 7,985 mg CO_2; 2,400 mg H_2O.

Gewichtsverlust dieser verbrannten Analysensubstanz gegen Phosphorpentoxyd bei 15 mm bis zur Konstanz:

10,396 mg Sbst.: Verlust = 1,270 mg.

Die so getrocknete Substanz ist s e h r hygroskopisch.

[12])	% C	% H	% N	% Verlust
gefunden	57,69	7,11	6,80	12,21
Die gefundenen Werte auf den Trockenverlust berechnet	65,71	6 55	7,75	
Theorie Cod · HNO_2 (wasserfrei)	62,37	6,40	8,09	

12) Gang der in der Gegenüberstellung angeführten Umrechnung der gefundenen Werte auf die eingewogenen Substanzmengen abzüglich des Gewichtsverlustes durch Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 15 mm:

4,911 mg Einwaage (N-Bestimmung)
— 0,600 mg = 12,21 % Gewichtsverlust
= 4,311 mg = 0,289 (korr. 20°; 754 mm
4,311 mg = log 52379 N
4,311 : 0,3340 = 100:x
Getrocknete Substanz = 7,75% N.
(Falls der Gewichtsverlust nur durch Abgabe von Wasser bedingt ist.)

3,775 mg Einwaage (C-Bestimmung)
— 0,461 mg = 12,21% Gewichtsverlust
= 3,314 mg = 7,985 mg CO_2

Der zu hohe Kohlenstoffwert und der zu niedrige Stickstoffwert sprechen für eine Zersetzung beim Trocknen unter Freiwerden von Zersetzungsprodukten der salpetrigen Säure.

Die gefundenen Werte mit wasserhaltigem, salpetrigsaurem Codein verglichen, ergeben folgendes Bild:

	% C	% H	% N	% H_2O
gefunden	57,69	7,11	6,80	12,21
Theorie Cod · HNO_2 (wasserfrei)	62,37	6,40	8,09	
+ 1 H_2O	59,29	6,59	7,69	4,95
+ 2 H_2O !	56,50	6,80	7,32	9,42
+ 3 H_2O	53,96	7,00	7,00	13,50
+ 4 H_2O	51,64	7,17	6,69	17,23

Es wurde gefunden: Zu viel Kohlenstoff, weil ein Teil der salpetrigen Säure unter Zersetzung beim absoluten Trocknen entweicht; zu wenig Stickstoff, weil die salpetrige Säure teilweise frei geworden ist; zu viel Wasser, weil bei der Wasserbestimmung durch Trocknen im Vakuum der Gewichtsverlust auch durch die angeführte Zersetzung mitbedingt wird.

Weitere Analysen eines aus Silbernitrit und salzsaurem Codein dargestellten Stoffes:

Von der Analysensubstanz wurde zunächst der Gewichtsverlust bei einem Trocknen über Calciumchlorid und 15 mm bis zur Konstanz festgestellt; eine Doppelbestimmung ergab:

13,560 mg Subst.: Verlust = 0,515 mg = 3,79%
5,990 mg Subst.: Verlust = 0,240 mg = 3,96%

Mit diesen bis zur Konstanz über Calciumchlorid und 15 mm getrockneten Gewichtsmengen wurde eine Stickstoff- und Kohlen-Wasserstoffbestimmung durchgeführt:

3,314 mg = log 33800 C
3,314 : 2,178 = 100:x
Getrocknete Substanz = 65,71% C.

3,775 mg Einwaage = 2,400 mg H_2O
— 0,461 mg = 12,21 % = 0,461 mg = 12,21 %

= 3,314 mg . . . . . 1,939 mg H_2O
(aus Wasserstoff der Substanz)
3,314 mg = log 33633 H
3,314 : 0,2169 = 100 : x
Getrocknete Substanz = 6,55 % H.

13,560 mg
— 0,515 mg (Trockenverlust)

13,045 mg Subst.: 0,813 ccm N (22°; 764 mm).

5,990 mg
— 0,240 mg (Trockenverlust)

5,750 mg Sbst.: 12,720 mg CO_2; 3,800 mg H_2O
Gef. C 60,33. H 7,39. N 7,25.

Dann wurde ein weiterer Teil der ursprünglichen Analysensubstanz (nicht die über Calciumchlorid getrocknete) bis zur Gewichtskonstanz über Phosphorpentoxyd bei 15 mm getrocknet:

8,985 mg Sbst.: Verlust = 0,940 mg = 10,46%.

Die ursprüngliche Substanz verliert also an Gewicht, und zwar:

Über Calciumchlorid u. 15 mm 3,79 bzw. 3,96%,
über Phosphorpentoxyd u. 15 mm 10,46%.

Die so getrocknete Substanz ist derart hygroskopisch, daß das Einwiegen sehr schwierig ist. Es kann nur in geschlossenen Wägegefäßen gearbeitet werden, wobei noch die Möglichkeit besteht, daß schon bei der Überführung der Substanz aus der Trockenpistole in das Wägegefäß Wasser angezogen wird.

Der in den Stickstoff- und Kohlenwasserstoffwerten analysierte Stoff hat also nach der bei der Verbrennung bestehenden Konstanz gegen Calciumchlorid, weiter gegen Phosphorpentoxyd noch einen Gewichtsverlust von 6,50 bzw. 6,67% zu verzeichnen:

Gesamtverlust:	10,46%	10,46%
Teilverlust des verbrannten Stoffes:	— 3,96%	— 3,79%
	6,50%	6,67%

Vergleichende Gegenüberstellung der Analysenergebnisse:

[13])	%C	%H	%N	% Verlust
gefunden:	60,33	7,39	7,25	6,67 6,50
Gefundene Werte auf den Trockenverlust berechnet	64,71	7,12	7,79	
Theorie Cod · HNO_2 (wasserfrei)	62,37	6,40	8,09	

13) Gang der in der Gegenüberstellung angeführten Umrechnung:

Vergleich der gefundenen Werte mit wasserhaltigem salpetrigsaurem Codein:

	%C	%H	%N	$\%H_2O$
gefunden:	60,33	7,39	7,25	6,67
Theorie Cod · HNO_2 (wasserfrei)	62,37	6,40	8,09	6,50
+ $1H_2O$	59,29	6,59	7,69	4,95
+ $2H_2O$	56,50	6,80	7,32	9,42
+ $3H_2O$	53,96	7,00	7,00	13,50

Die Werte sprechen wieder, wie bei der Analyse des vorhergehenden Stoffes, für eine teilweise Zersetzung der Substanz: Zu hoher Gewichtsverlust bei der Wasserbestimmung, zu viel Kohlenstoff, zu wenig Stickstoff.

Beide Analysen unter gleichzeitiger Angabe der Ester- und Nitrosowerte ergeben bei Gegenüberstellung:

5,990 mg ursprüngliche Substanz
— 0,240 mg = 3,96 % Verlust ($CaCl_2$, 15 mm)

5,750 mg Einwaage der Verbrennung
— 0,389 mg = weitere 6,5 % Verlust der ursprünglichen Substanz (P_2O_5 15 mm)

5,361 mg = 12,720 mg CO_2
5,361 mg = log 54022
5,361 : 3,469 = 100 : x
getrocknete Substanz = 64,71 % C

5,990 mg ursprüngliche Substanz
— 0,240 mg = 3,96 % Verlust ($CaCl_2$, 15 mm)

5,750 mg Einwaage der Verbrennung
— 0,389 mg = weitere 6,5 % Verlust der ursprünglichen Substanz (P_2O_5 15 mm)

5,361 mg = 3,411 mg H_2O (3,800—0,389)
5,361 mg = log 58163 H
5,361 : 0,3816 = 100 : x
getrocknete Substanz = 7,12 % H.

13,560 mg ursprüngliche Substanz
— 0,515 mg = 3,79 % Verlust ($CaCl_2$, 15 mm)

13,045 mg Einwaage der Verbrennung
— 0,904 mg = weitere 6,67 % Verlust der ursprünglichen Substanz (P_2O_5, 15 mm)

12,141 mg = 0,813 (korr. 22°764 mm)
12,141 mg = log 97574 N
12,141 : 0,9457 = 100 : x
getrocknete Substanz = 7,79 % N.

	% C	% H	% N
Ester- und Nitrosoverbdg. $C_{18}H_{20}N_2O_4$; $C_{18}H_{20}NO_3NO$	65,79	6,14	8,53
Theorie Cod · HNO_2 (wasserfrei)	62,37	6,40	8,09
1. Analyse: Gefundene Werte auf den Trockenverlust berechnet	65,71	6,55	7,75
2. Analyse: Gefundene Werte auf den Trockenverlust berechnet	64,71	7,12	7,79

Die ungleichen C- und H-Werte bei fast gleichen N-Werten sprechen ebenfalls für die Möglichkeit einer Zersetzung, die mehr oder weniger weit, je nach der Trocknungsart und Trocknungsdauer, vor sich gegangen sein könnte.

Der Stoff ist in Wasser löslich, in Aether und Benzol unlöslich, ein Umstand, der neben dem noch höheren Stickstoffwert des Esters gegen einen solchen spricht.

Ferner würde der salpetrigsaure Ester die Aetherlöslichkeit des Codeins nicht fast vollständig aufheben, weiter ist zu erwarten, daß das in Wasser schwer lösliche Codein als salpetrigsaurer Ester nicht leicht wasserlöslich ist Dagegen sprechen diese Löslichkeitsverschiebungen — weitgehende Erhöhung der Wasserlöslichkeit und fast vollständiges Verschwinden der Löslichkeit in Aether — für eine salzartige Bindung. So ist z. B. der salpetrigsaure Ester des Amylalkohols in Wasser kaum, in Aether jedoch in jedem Verhältnis löslich.

Ebenso liegen die Löslichkeitseigenschaften bei Benzylnitrit, dem salpetrigsauren Ester des Benzylalkohols, wie aus der Darstellung hervorgeht[14]): Wird in die wässrige Lösung des Benzylalkohols Natriumnitrit eingetragen, so trübt sich beim Ansäuern die Flüssigkeit augenblicklich durch Abscheidung von Benzylnitrit; das gebildete Öl wird mit Aether aufgenommen: Die Wasserlöslichkeit ist also verringert worden, der Ester ist leicht aetherlöslich. Die Löslichkeitsveränderungen des Benzylalkohols durch die salpetrigsaure Esterbildung liegen mithin den beim salpetrigsauren Codein gefundenen Löslichkeitseigenschaften gerade entgegengesetzt.

Die Darstellungsweise der salpetrigsauren Verbindung aus Silbernitrit und dem Hydrochlorid der Base in weit verdünnter und fast neutraler, wässriger Lösung in der Kälte (maximal 35°) spricht ebenfalls gegen die Bildungsmöglichkeit eines

14) B. **34**, 775 (1901).

Esters, wenn auch betont werden muß, daß die salpetrige Säure sehr leicht Ester bildet [15]).

Dann ist analog durch Umsetzung von Silbernitrit mit dem Hydrochlorid des Diaethylacetylchinins (OH-Gruppe verschlossen, eine Esterbindung der salpetrigen Säure ist so nicht möglich) ein Stoff gewonnen worden, der, ebenso wie das gleiche Reaktionsprodukt des Codeins, mit Säuren unter Stickoxyd-Entwicklung salpetrige Säure erkennen läßt, und aus dem ebenso mit Alkali (selbst schon mit Natriumbikarbonat) die unveränderte Base des Diaethylacetylchinins wieder abgeschieden werden kann. Der Salzcharakter kommt bei dieser letzten Verbindung, die noch eingehend behandelt wird, deutlich zum Ausdruck.

Als Eigenschaften des analysierten Stoffes, die für den Salzcharakter sprechen, sind somit anzuführen:

1.) Der Stoff entwickelt mit verdünnten Säuren Stickoxyde.

2.) Die Substanz ist, wie bereits angeführt, in Wasser leicht löslich, schwer löslich in Aether und Benzol (keine Nitrosoverbindung).

3.) Der Stoff löst sich nicht in Alkali unter Salzbildung, sondern wird durch Natronlauge und Natriumbikarbonatlösung in die freie Codeinbase gespalten (keine Isonitrosoverbindung [16]). So kann aus dem Stoff in wässriger Lösung durch vorsichtiges Zugeben von Natronlauge ein Stoff zurückgefällt werden, der mit Codein identisch ist, das unter gleichen Bedingungen aus Codeinphosphat gefällt wird [17]):

a) Die Kristallform ist gleich:

Rhombische Oktaeder; bei Zugabe von mehr überschüssiger Natronlauge bilden sich mehr säulenförmige Kristalle; (ebenfalls bei Codein aus Codeinphosphat und Natronlauge).

b) Der Schmelzpunkt ist gleich:

Cod-phos. + NaOH	Analysensubstanz + NaOH
155,5 °	155,5 °

15) B. **34**, 775 (1901).

16) B. **33**, *3223*, *3224*, *3235* (1900) Isonitrosochinotoxin.

17) B. **33**, *3231* (1900) Nitrosochinotoxin kann mit Aether und Natronlauge unverändert ausgeschüttelt werden. Pharm. Chemie von Ernst Schmidt, Ausgabe 1923, Seite 1391: Nitrosopinen wird durch Umsetzen von Pinennitrosylchlorid mit alkoholischer Kalilauge gewonnen.

aus Aether umkristallisiert:
155,2° 155,2°

4.) Die kalte wässrige Lösung ist farblos; die erst beim Erwärmen auftretende Gelbfärbung scheint durch die Bildung der Nitrosoverbindung bedingt zu sein.

Der Stoff schmilzt unter Zersetzung zwischen 90—150°.

Nach Anfertigung der Analysen wurde die bei den Auswertungen der Ergebnisse bereits berücksichtigte Feststellung gemacht, daß sich der Stoff beim Trocknen (im Vakuum) zersetzt[17]). Es wurde jedoch gefunden, daß beim Trocknen im Vakuum (15 mm) die gesamte salpetrige Säure nicht an der Zersetzung beteiligt war. So ergab nach dem Trocknen (35 Std., 50 mm Phosphorpentoxyd) die Verbrennung noch den Stickstoffwert von 6,55%, ohne daß bei der Einwaage auf den sehr hygroskopischen Charakter Rücksicht genommen war (Cod. = 4,22% N). Ebenso gab dieser getrocknete Stoff mit verdünnter Schwefelsäure noch eine deutliche Entwicklung von Stickoxyden.

Durch den Beweis, daß beim Trocknen im Vakuum salpetrige Säure bzw. Stickoxyde frei werden, und daß der Stoff aus diesem Grunde nicht unzersetzt bei seinem sehr hygroskopischen Charakter getrocknet werden kann, ist bewiesen, daß die gewählte Gesamtwasserbestimmung bei 15° und 15 mm über Phosphorpentoxyd bis zur erlangten Gewichtskonstanz größtenteils durch Wasserverlust und zum Teil durch Zersetzung bedingt ist. Es darf angenommen werden, daß der Stoff sich also beim Trocknen teilweise zersetzt hat und so die Analysendifferenzen zu erklären sind.

Darstellung einer größeren Menge von salpetrigsaurem Codein.

18,575 g salzsaures Codein (Cod · HCl + $2H_2O$, Merck) und 7,695 g Silbernitrit werden in 200—250 ccm Wasser zusammengegeben. Bei geringeren Wassermengen ist die Umsetzung sehr langsam; das Silbernitrit wird zunächst vorsichtig in wenig Wasser fein verteilt angerieben. Dann rührt man bei Zimmertemperatur (gegebenenfalls 25—30°) und braunem Licht so lange (etwa 2—3 Std.), bis die Umsetzung beendet ist. Es dürfen mikroskopisch keine Nadeln mehr zu sehen sein.

---

17) Man läßt die Substanz 20 Stunden über Calciumchlorid und 15 mm trocknen, läßt wieder vorsichtig Luft in den Exsikkator strömen und saugt die Luft langsam durch angesäuerte Jodkali-Stärkelösung zurück: Die Stärkelösung färbt sich blau.

Man filtriert und dunstet im Exsikkator über Calciumchlorid bei 10—15 mm nicht ganz zur Trockne ab und stellt einige Std. zum weiteren Kristallisieren auf Eis. Die erhaltenen Kristallnadeln sind fast rein weiß. Eine geringe Gelbfärbung kann durch Umkristallisieren aus Wasser (30°) beseitigt werden. Um einen relativ großen Verlust beim vollständigen Lösen für das Umkristallisieren zu vermeiden, verreibt man zweckmäßig den Stoff im Mörser mit Wasser von 25—30° intensiv einige Zeit, wobei etwa nur die Hälfte des Stoffes in Lösung zu gehen braucht. Dann läßt man, ohne zu filtrieren, wieder auf Eis auskristallisieren. Die Mutterlaugen können im Exsikkator wieder abgedunstet werden, doch sind diese Endprodukte weniger rein.

Darstellung von salpetrigsaurem Codein in Aceton.

Man gibt aequivalente Mengen salzsaures Codein und Silbernitrit mit der 10—20-fachen Menge Aceton in einem Mörser zusammen und läßt unter leichtem Verreiben reagieren. Nach beendeter Umsetzung, etwa ½ Std., wird von dem gebildeten Silberchlorid abfiltriert und der Silberchlorid-Rückstand noch 2-mal mit etwas Aceton extrahiert. Die Acetonfiltrate sind nach dem Ansäuren mit Salpetersäure und Versetzen mit Silbernitrat Cl'-frei, ebenso sind $Ag^{\cdot}$-Ionen nur noch in Spuren nachzuweisen. Nachdem man einen Teil des Acetons bei Zimmertemperatur und 10—15 mm abgedunstet hat, fällt man das Reaktionsprodukt mit Petroläther aus. Die Darstellung geschieht bei braunem Licht. Man kann den Stoff aus Wasser umkristallisieren, bzw. mit Wasser extrahieren, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben worden ist.

Nach den angestellten Nachweisen ist der Stoff mit dem in wäßriger Lösung aus Silbernitrit erhaltenen Produkt identisch.

c) Weitere Versuche zur Darstellung der salpetrigsauren Verbindungen des Codeins.

$$\text{Cod. phos.} + Ca(NO_2)_2$$

Codeinphosphat und Calciumnitrit wurden in Wasser gelöst und die Lösungen zusammengegeben: Es entstand eine Fällung (wahrscheinlich Calciumphosphat), und es wurden deutlich Stickoxyde entwickelt, eine Reaktion, die die beabsichtigte Umsetzung zu salpetrigsaurem Codein stört.

Das Freiwerden von Stickoxyden ließ sich weitgehend verhüten, wenn man anstelle des Wassers als Lösungsmittel Aceton nahm:

2,12 g Codeinphosphat und 0,93 g Calciumnitrit wurden mit Aceton im Mörser leicht verrieben; nach etwa ½ Std. war die Umsetzung beendet. Das Filtrat ließ s c h w a c h nach dem Geruch Stickoxyde erkennen und war gelb gefärbt; darüber gehaltenes angesäuertes Jodkalistärkepapier färbte sich blau: Spuren von Stickoxyden. Auf Zusatz von Petrolaether schieden sich nadelförmige Kristalle aus; man konnte aus ihnen Codein zurückfällen. Das ausgeschiedene Codein wurde in Benzol gelöst, von Verunreinigungen abfiltriert und mit Petrolaether gefällt. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aether hatten die Kristalle den Schmp. des Codeins: 155—156°.

Das, wie oben angegeben, aus Aceton mit Petrolaether gefällte Reaktionsprodukt wurde durch Umkristallisieren oder Extrahieren mit wenig Wasser gereinigt und auf Ton abgepreßt. Es blieben weiße Kristalle zurück, die sich in Wasser lösten, mit verdünnter Schwefelsäure Stickoxyde entwickelten und mit Ammonmolybdat-Lösung keine eindeutige Reaktion auf PO_4''' gaben. In Aether war der Stoff schwer löslich.

Die angeführten Versuche lassen vermuten, daß neben anderen Reaktionsprodukten der salpetrigen Säure salpetrigsaures Codein gebildet worden ist. Wegen der bereits angeführten Schwierigkeit einer Elementaranalyse ist von einer solchen abgesehen worden.

III. Darstellung von salpetrigsaurem Aethylmorphin.

Umsetzung von Aethylmorphinhydrochlorid mit Silbernitrit:

$$\text{Aethylmorphin} \cdot HCl + AgNO_2 + H_2O = AgCl + \text{Aethylmorphin} \cdot HNO_2.$$

Aequivalente Teile salzsaures Aethylmorphin und Silbernitrit (3,86 g Aethylmorphinhydrochlorid + 1,54 g Silbernitrit + 35 ccm Wasser) läßt man bei rotem Licht 2—3 Std. unter leichtem Verreiben oder Rühren bis zur vollständigen Umsetzung reagieren. Das gebildete Silberchlorid wird abfiltriert und das Filtrat bei 10—15 mm über Calciumchlorid eingeengt. Der Stoff zersetzt sich teilweise beim Trocknen über Calciumchlorid im Vakuum. Die Substanz färbt sich braungelb, wenn man sie nach vollständigem Abdunsten des Wassers bei 15 mm weiter trocknet; deshalb ist es zweckmäßig, nicht ganz bis zur Trockne abzudunsten.

Die genügend eingeengte Lösung wird zur weiteren Kristallisation auf Eis gestellt. Die erhaltenen Kristalle kristallisiert man einmal aus Wasser (30—35°) um, wobei die Lösung

nicht merklich gelb wird. Nach kurzem Trocknen über Calciumchlorid wird der Stoff erschöpfend (2 Std.) mit Aether extrahiert und nach Verdunsten desselben 30 Std. über Calciumchlorid getrocknet.

Stickstoffbestimmung:
0,0365 g Sbst.: 1,77 ccm n/10 HCl.

Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung:
4,575 mg Sbst.: 9,700 mg CO_2; 6,86 mg H_2O.

Die gefundenen Werte, mit wasserhaltigem salpetrigsaurem Aethylmorphin verglichen, ergeben folgendes Bild:

	% C	% H	% N
gefunden	57,82	6,86	6,79
Theorie:			
Aethylmorphin · HNO_2	63,30	6,71	7,78
+ $1H_2O$	60,28	6,93	7,41
+ $2H_2O$	57,54	7,12	7,07

Eine endgültige Wasserbestimmung läßt sich wegen der wie beim Codein vorhandenen Unbeständigkeit beim Trocknen nicht durchführen. Man kann den Stoff auch nicht über Phosphorpentoxyd bei normalem Druck trocknen. Eine größere Menge salpetrigsaures Aethylmorphin wurde mit folgenden Gewichtsteilen hergestellt:

19,283 g Aethylmorphinhydrochlorid + 7,695 g Silbernitrit + 100 ccm Wasser.

IV. Versuche zur Darstellung der Nitritverbindung des Diaethylacetylchinins.

a) Diaethylacetylchininhydrochlorid und Silbernitrit:

Diaethylacetylchinin · HCl + $AgNO_2$ + H_2O =
AgCl + Diaethylacetylchinin · HNO_2.

9,53 g Diaethylacetylchininhydrochlorid wurden mit 3,08 g Silbernitrit in etwa 100 ccm Wasser suspendiert und unter Rühren auf 20—28° bei braunem Licht erwärmt. Nach 2—3-stündiger Reaktionsdauer lagen noch fast ausschließlich die Ausgangsprodukte vor. Es wurde dann weiter mit einem noch hinzu gegebenen geringen Überschuß an Silbernitrit und mit

mehr Wasser (etwa 300 ccm) auf 50—60° unter dauerndem Rühren erwärmt. Die Umsetzung zu Silberchlorid war jetzt eindeutig zu erkennen (mikroskopisch), doch wurde die Lösung unter Zusammenbacken eines Bodensatzes milchig trübe und zeigte auf der Oberfläche ölartige Schlieren. Die Lösung wurde filtriert und nach 12 Std. von den ausgeschiedenen Kristallen abgegossen. Die Ausbeute war nur gering, die Kristalle hatten Oktaederform und lösten sich ohne Trübung in Wasser. Sie konnten hieraus umkristallisiert werden (40—50°) und gaben dann mit verdünnter Schwefelsäure eine Entwicklung von Stickoxyden, mit verdünntem Ammoniak eine weiße Fällung (wahrscheinlich die freie Base), besaßen keinen Chiningeschmack und waren in trockenem Aether schwer löslich. Der Schmp. lag unter vorherigem Zersetzen bei 135—136°.

Die Stickstoffbestimmung, ohne vorheriges Extrahieren mit Aether, ergab 8,67% N.

0,0339 g Sbst.: 2,10 ccm n/10 HCl.
Diaethylacetylchinin · HNO_2 Ber. N 8,95.
$C_{26}H_{35}N_3O_5$ (469,30) Gef. N 8,67.

Die Einwaage war über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Eine geringe Gelbfärbung dieses nicht mit Aether extrahierten Stoffes, die sich beim Aufbewahren zeigte, ließ sich durch ein Extrahieren mit Aether beseitigen, der Stoff war dann rein weiß.

Es ist wahrscheinlich, daß der erhaltene Stoff mit demjenigen identisch ist, der, wie später angeführt, aus dem Hydrochlorid des Diaethylacetylchinins und Calciumnitrit in wäßriger Acetonlösung erhalten wird. Es wurde jedoch von weiteren Analysen abgesehen, da die Ausbeute infolge des Zusammenbackens der Ausgangsstoffe und der gleichzeitigen Bildung von Nebenprodukten sehr schlecht ist.

Ein Versuch, der bei niedrigerer Temperatur (35—40°) mit den gleichen Gewichtsteilen (ebenfalls geringer Überschuß an Silbernitrit) und mit noch mehr Wasser (etwa 600 ccm) angesetzt wurde, führte zu den gleichen Ergebnissen. Die Reaktion wurde unterbrochen, als nach Zugabe des einen oder anderen Ausgangsstoffes ein geringer Überschuß an Silbernitrit gerade noch vorhanden war. Eine mit Salpetersäure angesäuerte Probe darf nach Filtration und Zusatz von Natriumchloridlösung nur schwache Opaleszenz zeigen. Die Lösung war wieder milchig trübe und zeigte einen klebrigen Bodensatz, der sich in der bei 40° filtrierten trüben Lösung beim Kristallisieren noch weiter absetzte.

Die aus Wasser erhaltenen Kristalle zeigten die gleichen Eigenschaften, wie der bei dem ersten Versuch erhaltene Stoff: mit verdünnten Säuren entwickelten sie Stickoxyde.

Bei einem weiteren Versuch wurde zunächst ein Überschuß an Silbernitrit vermieden: 14,30 g Diaethylacetylchininhydrochlorid und 4,62 g Silbernitrit gab man mit 400 ccm Wasser von 40—42° zusammen und rührte 4—5 Std. unter Beibehalten der Temperatur. Unter diesen Versuchsbedingungen (mit der aequivalenten Menge Silbernitrit) trat die milchige Trübung der vorhergehenden Versuche nicht auf, ebenso backten die Reaktionsprodukte kaum zusammen.

Als nach 4 Std. noch eine erhebliche Menge Cl'-Ionen nachzuweisen war, wurde noch 1 g Silbernitrit hinzugegeben. Dieser Überschuß an Silbernitrit rief eine milchige Trübung hervor. (Die erhöhte Konzentration an Silbernitrit scheint eine freie Base zu fällen.) Die Umsetzung wurde unterbrochen, als in der Lösung ein geringer Überschuß an Diaethylacetylchininhydrochlorid vorhanden war. Die milchige Trübung war wesentlich geringer als bei den vorhergehenden Versuchen, wo von Anfang an mit überschüssigem Silbernitrit gearbeitet worden war; auch war fast kein Bodensatz vorhanden.

Beim Erkalten der mehrmals warm filtrierten Lösung schieden sich wieder oktaederförmige Kristalle aus, die durch Abdunsten der Lösung über Calciumchlorid bei 10 mm und anschließendem Kristallisieren auf Eis vermehrt werden konnten.

Die Umsetzung von Diaethylacetylchininhydrochlorid mit Silbernitrit in wäßriger Lösung scheint bei Zimmertemperatur nur sehr gering zu sein. So waren bei einem Versuch, bei dem 9,53 g Diaethylacetylchininhydrochlorid und 3,08 g Silbernitrit in 300 ccm Wasser zusammengegeben wurden, nach 48 Std. (bei zeitweiligem Rühren) mikroskopisch neben den Ausgangsprodukten nur Spuren von gebildetem Silberchlorid zu erkennen. — Weitere 5 Std. auf 30—35° unter dauerndem Rühren erwärmt, ließen sich die Ausgangsstoffe ebenfalls noch fast ausschließlich nachweisen.

Es wurde dann ein Überschuß an Diaethylacetylchininhydrochlorid hinzugegeben und auf 55° erwärmt, die Lösung trübte sich nicht. Eine schwache Trübung trat jedoch ein, als dieser Überschuß mit wenig überschüssigem Silbernitrit beseitigt wurde.

Die aus der filtrierten Lösung erhaltenen Kristalle besaßen wieder die Oktaederform und stimmten auch sonst mit den Eigenschaften der früher gewonnenen Endprodukte überein:

löslich in Wasser, mit verdünnten Säuren war salpetrige Säure nachzuweisen. Schmp. etwa 134—136°.

Die gleiche Umsetzung wurde in Aceton als Lösungsmittel durchgeführt.

2,5 g Diaethylacetylchininhydrochlorid und 0,75 g Silbernitrit wurden mit 20 ccm Aceton zusammengegeben. Unter leichtem Verreiben ließ man 10 Min. unter Ergänzung des verdunstenden Acetons reagieren und gab, als nach dem Abfiltrieren noch ein geringer Überschuß an Hydrochlorid vorhanden war, noch eine geringe Menge Silbernitrit hinzu. Nach dem Filtrieren lieferte die so erhaltene Lösung mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung nur noch eine schwache Opaleszens. Das Filtrat wurde bei 15 mm und Zimmertemperatur bis auf einige Kubikzentimeter abgedunstet und dann mit soviel Wasser versetzt (etwa 10 ccm), daß eine Trübung gerade noch bestehen blieb, die durch Reiben der Glaswand leicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte. Nach beginnender Kristallisation wurde weiter Wasser in kleinen Anteilen zugesetzt, bis nach jeweils erfolgter Kristallisation ein weiterer Wasserzusatz keine Trübung mehr hervorrief. Um eine größere Ausbeute zu erzielen, kann man bei 12—15 mm das Aceton aus der wäßrigen Lösung im Exsikkator teilweise abdunsten.

Nachdem der Stoff aus Wasser umkristallisiert und mit Aether extrahiert worden war, hatte er einen Schmp. unter vorherigem Zersetzen von 135—136° (wie das später analysierte Produkt). Mit verdünnter Schwefelsäure war salpetrige Säure nachzuweisen.

Der Stoff konnte aus der Acetonlösung ebenfalls durch vorsichtiges Fällen mit Petrolaether nach einigem Stehen der Lösung kristallin erhalten werden. Die Kristalle hatten wieder Oktaederform. Die ursprüngliche Acetonlösung war schwach gelb, auf Grund einer Verunreinigung, die schwer zu entfernen war. Ein Extrahieren mit Wasser bzw. Umkristallisieren (bei 45° lösen, über Calciumchlorid und 10 mm abdunsten und auf Eis stellen) und anschließendes Extrahieren mit Aether ließen ein nur wenig reineres Produkt erhalten. Wesentlich ist ein reines, säurefreies Ausgangsprodukt; erschöpfende Extraktion des Diaethylacetylchininhydrochlorids mit Benzol ist empfehlenswert.

b) Versuche mit Bleinitrit in wäßriger Aceton-Lösung.

$$2\ \text{Diaethylacetylchinin} \cdot \text{HCl} + \text{Pb}(\text{NO}_2)_2$$
$$= 2\ \text{Diaethylacetylchinin} \cdot \text{HNO}_2 + \text{PbCl}_2.$$

Diaethylacetylchininhydrochlorid, in Aceton oder verdünntem Alkohol gelöst, schied nach Zugabe von Bleinitrit Bleichlorid aus. In Wasser verlief die Reaktion sehr langsam.

Man gab 1,5 g Bleinitrit und 2,5 g Diaethylacetylchininhydrochlorid in 70 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen Aceton und Wasser zusammen. Nach beendeter Umsetzung wurde von dem gebildeten Bleichlorid abfiltriert. In der Lösung waren mit Silbernitrat Cl'-Ionen nur noch in Spuren nachzuweisen; Schwefelwasserstoff gab bei einer Prüfung auf Blei keine Fällung.

Zu dem Filtrat wurde soviel Wasser gegeben, daß eine Trübung gerade bestehen blieb. — Durch Impfen oder Reiben der Glaswand wurde die Kristallisation eingeleitet und dann durch wiederholte Zugabe von wenig Wasser vermehrt.

Die Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und kurz mit Aether extrahiert. Sie waren rein weiß und ließen mit verdünnter Schwefelsäure salpetrige Säure erkennen. Der Schmp. lag bei 135—136°, unter vorherigem Zersetzen.

Die Darstellung wurde ebenfalls in Aceton mit einem geringen Überschuß an Bleinitrit unter Erhalt des gleichen Endproduktes durchgeführt.

c) Darstellung einer Nitritverbindung des Diaethylacetylchinins mit Calciumnitrit und dem Hydrochlorid des Diaethylacetylchinins in wäßriger Aceton-Lösung.

$$2\ \text{Diaethylacetylchinin} \cdot \text{HCl} + \text{Ca}(\text{NO}_2)_2 = 2\ \text{Diaethylacetylchinin} \cdot \text{HNO}_2 + \text{CaCl}_2.$$

Es wurden zunächst Versuche mit einem nur geringen Überschuß an Calciumnitrit angestellt:

$C_{26}H_{34}N_2O_3 \cdot H_2O \cdot HCl$	$1/2\ Ca(NO_2)_2 \cdot 3H_2O$
aequivalent: 4,76 g	0,93 g

4,5 g Diaethylacetylchininhydrochlorid und 1 g Calciumnitrit wurden in 25 ccm einer wäßrigen Acetonlösung (1+1) gelöst, eine Std. stehen gelassen, dann in der später beschriebenen Weise gefällt und mit Wasser extrahiert. Der Stoff war leicht gelb und gab mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung noch eine deutliche Cl'-Reaktion. Nachdem der Stoff in der gleichen Versuchsfolge noch einmal mit einem Überschuß von etwa 1 g Calciumnitrit behandelt worden war, gab er nur noch eine schwache Fällung mit Silbernitrat; die Gelbfärbung blieb aber bestehen (unreines Ausgangsprodukt). Das verwandte Diaethyl-

acetylchininhydrochlorid wurde deshalb durch erschöpfende Extraktion mit Benzol von dem ihm anhaftenden stechenden Geruch befreit, wobei gleichzeitig eine geschmackliche Verbesserung eintrat.

Die Darstellung von salpetrigsaurem Diaethylacetylchinin mit einem größeren Überschuß an Calciumnitrit geschieht folgendermaßen:

4,5 g des mit Benzol gereinigten Chininderivates löst man in 40 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen Aceton und Wasser, gibt 2,5 g fein gepulvertes Calciumnitrit hinzu, schüttelt bis zur fast erfolgten Lösung und läßt unter zeitweiligem Umschwenken 1—2 Std. stehen. Ein zu langes Stehen und ein nicht reines Ausgangsprodukt bedingen eine Gelbfärbung der Lösung. Dann gibt man solange in kleinen Anteilen Wasser hinzu, bis eine auftretende Trübung bestehen bleibt, diese verschwindet durch Reiben der Glaswand unter einsetzender Kristallisation. Letztere läßt sich durch Zugabe von jeweils kleinen Wassermengen unter Eiskühlung zu Ende führen. Die Kristalle werden abgesaugt und zwecks Entfernung des noch anhaftenden Calciumnitrits und Calciumchlorids einmal unter leichtem Verreiben mit Wasser extrahiert.

In dem so erhaltenen Produkt sind in essigsaurer Lösung durch Ammoniumoxalat keine $Ca^{\cdot}$-Ionen und nach Lösen in konzentrierter Salpetersäure und Verdünnen mit Wasser durch Silbernitrat Cl'-Ionen nur in Spuren nachzuweisen

Um ein analysenreines Produkt zu bekommen, wird der Stoff noch einmal in der angegebenen Aceton-Wasser-Mischung gelöst, wieder in der gleichen Weise mit Wasser gefällt und noch einmal mit Wasser extrahiert. Er ist dann weiß und hat einen Schmp. von etwa 134—136° (unter Zersetzung).

Stickstoff- und Kohlenwasserstoffbestimmung nach Extrahieren mit Aether und 48-stündigem Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 15 mm:

0,0376 g Sbst.: 2,35 ccm n/10 HCl
3,955 mg Sbst.: 9,500 mg CO_2; 2,611 mg H_2O.

	% C	% H	% N
gefunden	65,51	7,38	8,75
Theorie:			
Diaethylacetylchinin · HNO_2	66,48	7,52	8,95

Der Stoff verbrennt explosionsartig, somit läßt sich der etwas tief gefundene Kohlenstoffwert erklären.

Dafür, daß der Stoff den Charakter eines salpetrigsauren Salzes hat, sprechen folgende Umstände:

1.) Er entwickelt mit verdünnten Säuren Stickoxyde.

2.) Wird er in Wasser unter teilweisem Lösen suspendiert, mit Aether überschichtet, dann mit wenig Natriumbikarbonatlösung versetzt, bis keine weitere Trübung der wäßrigen Schicht mehr entsteht und die ausgeschiedene Base sofort ausgeschüttelt, so hinterbleibt nach Verdunsten des Aethers ein Stoff, der nach dem Trocknen durch Verreiben mit etwas Petrolaether leicht zum Kristallisieren gebracht werden kann. — Dieser Stoff hat den gleichen Schmp. von 82—83° wie der Stoff, der unter den gleichen Versuchsbedingungen aus salzsaurem Diaethylacetylchinin zurückgefällt worden ist. — Der mit Bikarbonat zurückgefällte Stoff hat keinen Chiningeschmack, mithin ist der Diaethylacetylester noch vorhanden. Durch das Fällen mit Bikarbonat und dem sofortigen Ausschütteln mit Aether dürfte ein Verseifen eines Esters weitgehend vermieden worden sein.

Der Umstand, daß also die freie Base Diaethylacetylchinin aus dem Reaktionsprodukt zurückgewonnen werden kann, läßt den Schluß zu, daß der Stoff bei der Umsetzung mit Calciumnitrit nicht verändert worden ist. Eine salpetrigsaure Esterbindung hat mithin nachweislich nicht vorgelegen, da die OH-Gruppe des Chinins auch nach der Umsetzung noch durch den Diaethylacetylrest verschlossen gewesen sein muß.

3.) Der Stoff löst sich in Wasser. Allerdings ist diese Löslichkeit nur gering; sie beträgt auch beim Hydrochlorid nur 0,5:100.

4.) Der trockene Stoff ist in trockenem Aether nur schwer löslich. Die Ester- und Nitrosoverbindung und die freie Base würden löslicher sein.

Der Stoff löst sich jedoch wider Erwarten in Benzol. Die Lösung färbt sich beim Stehen unter Bildung eines Zersetzungsproduktes gelb. Mit Petrolaether kann aus der Benzollösung ein Stoff gefällt werden, aus dem wiederum in wäßriger Lösung mit Natriumbikarbonatlösung in der schon angegebenen Weise eine Verbindung gefällt werden kann, die den gleichen Schmp. von 82—83° hat wie die vor dem Lösen in Benzol mit Bikarbonat isolierte Base und wie der aus salzsaurem Diaethylacetylchinin mit Bikarbonat gefällte Stoff: Der Stoff muß sich also, wenigstens zum großen Teil, unverändert in Benzol gelöst haben.

5.) In der mit Bikarbonat isolierten Base sind NO_2'-Ionen nur noch in Spuren nachzuweisen, die im Vergleich zum Aus-

gangsprodukt nur Verunreinigungen darstellen (Antipyrin + Schwefelsäure 1:10). Die salpetrige Säure ist also durch Natriumbikarbonat gebunden worden, ein Umstand, der für einen Salzcharakter spräche, während die Benzollöslichkeit gegen diesen angeführt werden könnte. Vielleicht ist der Stickstoff der Chinuclidingruppe an einer anormalen Salzbildung beteiligt.

Umstände, die gegen eine Nitrosoverbindung sprechen:

1.) Andere Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffwerte.

2.) Die Nitrosoverbindung wäre sicher leichter aetherlöslich [18]).

3.) Eine Nitrosoverbindung könnte nicht durch Alkali gespalten werden; mit Aether und Natronlauge kann man Nitrosochinotoxin unverändert ausschütteln [19]). Das erhaltene Reaktionsprodukt wird jedoch durch Alkali (Natronlauge), selbst schon durch wenig Natriumbikarbonatlösung so gespalten, daß in dem Aetherauszug ein Stoff resultiert, in dem nur noch Spuren von NO_2'-Ionen nachzuweisen sind, während das Ausgangsprodukt eindeutige Nachweise auf salpetrige Säure gibt.

Gegen eine Isonitrosoverbindung wäre anzuführen:

1.) Man kann Isonitrosoverbindungen mit Säuren behandeln. Es bilden sich dabei Salze [20]), während bei dem erhaltenen Stoff Stickoxyde frei werden.

2.) Isonitrosobasen- und Salze können in Alkalien gelöst werden [21]), während das Reaktionsprodukt, wie schon angeführt, durch Alkalien, selbst schon durch Bikarbonat, in eine HNO_2-freie Verbindung gespalten wird, die ausfällt, sich auch in überschüssiger Natronlauge nicht löst und mit Aether ausgeschüttelt werden kann.

Gegen einen Nitrokörper spricht auch der Umstand, daß der Stoff sich durch Alkali, selbst durch Bikarbonat, spalten läßt und mit verdünnten Säuren Stickoxyde entwickelt.

Der Stoff ist kein Komplexsalz (Theobromincalcium-Calciumnitrit läßt sich ebenfalls durch Alkalien und durch

---

18) B. **33**, 3231 (1900).
19) B. **33**, 3231 (1900).
20) B. **33**, 3218, 3222, 3235, 3224 (1900).
21) B. **33**, 3235 (Isonitrosochinotoxin), 3223, 3224 (1900).

Bikarbonat spalten). Das Reaktionsprodukt hinterläßt bei mehrmaligem Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure im Platintiegel keinen wägbaren anorganischen Rückstand, auch kann man nach einfachem Glühen im Platintiegel keinen Rückstand mehr feststellen, der auf anorganische Substanz schließen ließe. Eine geringe Trübung, die der Stoff zeigt, wenn man ihn mit konzentrierter Salpetersäure erwärmt, neutralisiert, essigsauer macht und mit Ammoniumoxalat versetzt, scheint auf eine Verunreinigung zurückzuführen zu sein.

V. Darstellung von salpetrigsaurem Chinin.

a) Chininhydrochlorid und Silbernitrit:

$$\text{Chinin} \cdot HCl + AgNO_2 + H_2O = \text{Chinin} \cdot HNO_2 + AgCl.$$

Zu 50—70 ccm Wasser gibt man 3,97 g salzsaures Chinin und 1,54 g Silbernitrit und rührt oder verreibt leicht 3—4 Std. bei braunem Licht im Mörser. Die Umsetzung kann als beendet angesehen werden, wenn mikroskopisch nur das typische Silberchlorid zu sehen ist. Das Filtrat wird auf Cl'- und Ag'-Ionen geprüft. Es soll tunlichst noch ein geringster Überschuß an Hydrochlorid vorhanden sein. Die so erhaltene Lösung wird im Exsikkator bei 15 mm über Calciumchlorid abgedunstet. Dabei bilden sich schöne, zu Rosetten gruppierte Nadeln. Zweckmäßig läßt man nicht ganz zur Trockne abdunsten, um ein reineres Produkt zu bekommen (der geringe Überschuß an Chininhydrochlorid bleibt dann in Lösung).

Das Reaktionsprodukt kann in wenig Wasser (30—35°) gelöst und durch langsames Kristallisierenlassen aus dieser Lösung wieder ausgeschieden werden, gegebenenfalls durch abermaliges Einengen der Lösung im Exsikkator. Auf Eis scheidet sich der Stoff zunächst ölig aus, kristallisiert jedoch beim Impfen der Lösung oder längerem Stehen derselben.

Der aus Wasser umkristallisierte Stoff ist frei von Cl'- und Ag'-Ionen und ergibt bei der Verbrennung folgende Werte:

getrocknet: 25 Std. über Calciumchlorid
+ 18 „ „ „ 40 mm
0,0390 g Sbst.: 2,99 ccm n/10 HCl
Gef. N 10,73.

getrocknet: 60 Std. über Phosphorpentoxyd 15 mm
3,430 mg Sbst.: 7,760 mg CO_2; 2,197 mg H_2O.
Gef. C 61,70; H 7,16.

getrocknet: 87 Std. (60 + 27) über Phosphorpentoxyd 15 mm
5,435 mg Sbst.: 0,519 ccm N (24°; 767 mm).
Gef. N 11,08.

Nach dem Analysenbefund verliert der Stoff nach einem Trocknen über Calciumchlorid bei 40 mm und weiterem 60- bzw. 87-stündigen Trocknen über Phosphorpentoxyd scheinbar nicht alles Wasser:

	% C	% H	% N
25 Std. $CaCl_2$ atm 18 Std. $CaCl_2$ 40 mm			10,73
60 Std. P_2O_5 15 mm	61,70	7,16	
87 Std. P_2O_5 15 mm			11,08
Theorie: Chinin · HNO_2	64,65	6,79	11,32
Theorie: Chinin · HNO_2 + H_2O	61,66	6,99	10,79

Da nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd der Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffwert der Theorie von salpetrigsaurem Chinin + H_2O nahe kommen, so darf angenommen werden, daß der Stoff ein Molekül Wasser koordinativ gebunden enthält, das durch Phosphorpentoxyd nicht, bzw. nur sehr schwer, entfernt werden kann. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß auch freies Chinin ($C_{20}H_{24}N_2O_2$ + $3H_2O$) beim Trocknen über Schwefelsäure nur zwei Moleküle Wasser verliert, während das letzte Molekül Wasser erst beim allmählichen Erwärmen auf 100° entweicht[22]).

Eigenschaften des dargestellten Stoffes:

1.) Die Substanz entwickelt mit verdünnten Säuren Stickoxyde.

2.) Man kann mit verdünnter Natronlauge und Natriumbikarbonatlösung freies Chinin zurückfällen. Die wäßrige Lösung wird zu diesem Zweck mit einer Mischung von Benzol und Aether (etwa gleiche Teile) überschichtet, dann mit wenig Natronlauge versetzt und die ausgeschiedene Base ausgeschüttelt. Die nach Verdunsten der filtrierten Aether-Benzollösung erhaltenen Kristalle werden noch einmal aus einer kalten Benzollösung durch Abdunsten umkristallisiert:

Schmp. = 171,5°.
Schmp. = 172,0° = Chinin Merck aus Benzol umkristallisiert.

Beide Stoffe sintern ab 169,5°, sie besitzen die gleiche Kristallform: rhombische und parallele Täfelchen.

22) Ernst Schmidt, Pharm. Chemie II. 1896 (Ausgabe 1923).

Durch Extrahieren des Chinins aus der alkalischen Lösung mit Aether werden unreinere Produkte erhalten.

3.) Gegen einen Ester sprechen Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffwerte neben der leichten Isolierung der Chininbase durch Natriumbikarbonat-Lösung.

4.) Nitroso- bzw. Isonitrosoverbindungen haben ebenfalls andere Analysenwerte und kommen ferner wegen der beim Diaethylacetylchinin angeführten Eigenschaften nicht in Frage: Der Stoff läßt sich mit Alkali (Natronlauge, Ammoniak und Natriumbikarbonat) spalten (keine Nitrosoverbindung) und entwickelt mit verdünnten Säuren Stickoxyde (keine Isonitrosoverbindung); auch löst sich die Substanz nicht in überschüssigem Alkali (Salzbildung der Isonitrosoverbindung).

5.) Der Stoff ist in kaltem Wasser löslich, in trockenem Aether schwer löslich, löslich aber in Benzol.

Die Substanz ist luftbeständig (über Phosphorpentoxyd getrocknet, ist sie jedoch sehr hygroskopisch). Man kann sie wochenlang an der Luft unzersetzt aufbewahren.

b) Darstellung von salpetrigsaurem Chinin aus anorganischen Salzen des Chinins und Erdalkalinitriten.

Die versuchte Umsetzung von Chininhydrochlorid und Calciumnitrit verlief nicht quantitativ, dagegen konnte Bariumnitrit mit Chininsulfat umgesetzt werden:

$$Ba(NO_2)_2 + (Chinin)_2 \cdot H_2SO_4 + H_2O = BaSO_4 + 2Chinin \cdot HNO_2.$$

1,75 g Bariumnitrit (krist. rein) wurden mit 4,5 g Chininsulfat (D. A. B. VI.) in 70 ccm Wasser zusammengegeben (löslich 1:800). Man ließ unter zeitweiligem Umschütteln 1 Std. stehen und erwärmte dann zur Beschleunigung der Umsetzung auf 30—35°; diese Temperatur wurde beibehalten bis die Reaktion beendet war. Im Vergleich zu den Kristallnadeln des Chininsulfats ist die beendete Bariumsulfat-Fällung mikroskopisch gut zu erkennen.

Zweckmäßig gibt man zunächst nur das Chininsulfat zu der angegebenen Wassermenge, löst einen Teil auf dem siedenden Wasserbad und setzt dann zu der bis auf 20—25° abgekühlten Lösung das Bariumnitrit hinzu.

Nach Absitzen der Sulfatfällung wurde die Lösung filtriert, bis sie von Bariumsulfat frei war und dann über genügend Calciumchlorid bei 10—15 mm bis auf einige Kubikzentimeter

abgedunstet (die Luft muß zunächst vorsichtig aus dem Wasser entfernt werden). Die wäßrige Lösung zeigte meist eine schwache Gelbfärbung, die durch eine möglichst niedrige Temperatur bei der Umsetzung fast vermieden werden konnte. Die meist zu Rosetten gruppierten Kristallnadeln wurden abgesaugt und auf Ton abgepreßt. Zur Analyse wurde der Stoff noch einmal in Wasser (25°) gelöst, die Lösung über Calciumchlorid eingeengt und die erhaltenen Kristalle über Calciumchlorid und anschließend 40 Std. über Phosphorpentoxyd bei 15 mm Druck getrocknet. Der so gereinigte Stoff war mit Bariumchlorid geprüft frei von SO_4-Ionen und gab mit Schwefelsäure in wäßriger Lösung keine Trübung.

Analyse: Da der Stoff erhebliche Schwierigkeiten bei der Verbrennung bietet, ist die Substanz unabhängig in zwei verschiedenen Mikrolaboratorien, unter weitgehender Berücksichtigung des sehr hygroskopischen Charakters und der Eigenart der Verbrennung, die leicht explosionsartig erfolgt, verbrannt worden. Für beide Laboratorien lag die gleiche Substanz mit gemeinsamer Trocknungsart und Trocknungsdauer vor:
Laboratorium Dr. Tiedcke, Hamburg:

I.

3,185 mg Sbst.: 7,270 mg CO_2; 2,141 mg H_2O.
Gef. C 62,25; H 7,52.

II.

2,670 mg Sbst.: 0,261 ccm N (21°; 758 mm).
Gef. N 11,32.

Laboratorium Dr. Schoeller, Berlin:

III.

4,667 mg Sbst.: 10,760 mg CO_2; 2,930 H_2O.
Gef. C 62,88; H 7,02.

IV.

3,097 mg Sbst.: 0,293 ccm N (27,5°;763 mm).
Gef. N 10,79.

Einwaagen I.—III. sind von drei einzeln aufgehobenen Substanzmengen gemacht, um ein wiederholtes Öffnen wegen des sehr hygroskopischen Charakters zu vermeiden. Einwaage IV. ist gemeinsam von der Substanz der Einwaage III. gemacht worden. Um jedoch den Feuchtigkeitseinfluß, den der Stoff während der Öffnungsdauer für die Einwaage der Kohlen-Wasserstoff-Bestimmung erlitten hat, wieder zu beseitigen, ist

die Einwaage der Stickstoffbestimmung weitere 1½ Std. im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet worden (Laboratorium Dr. Schoeller):

3,184 mg Sbst.: 0,087 mg Verlust.

Gegenüberstellung der gefundenen Werte:

	% C	% H	% N
Theorie: Chinin · HNO_2	64,65	6,79	11,32
Theorie: Chinin · HNO_2 + H_2O	61,66	6,99	10,79
I. + II. (Dr. Tiedcke) 40 Std. P_2O_5 15 mm	62,25	7,52	11,32
III. (Dr. Schoeller) 40 Std. P_2O_5 15 mm	62,88	7,02	
IV. (Dr. Schoeller) + 1½ Std. Hochvakuum			10,79
Vergleichswerte des Stoffes aus $AgNO_2$:			
25 Std. $CaCl_2$ atm 18 Std. $CaCl_2$ 40 mm			10,73
60 Std. P_2O_5 15 mm	61,70	7,16	
87 Std. P_2O_5 15 mm			11,08

Die immerhin noch erheblichen Analysendifferenzen des gleichen Stoffes (Analysen I—IV) bei vorsichtiger und sorgfältiger Arbeit der Mikrolaboratorien beweisen die Schwierigkeit der Verbrennung. Während der Kohlenstoffwert der Bestimmung I (Labor. Dr. Tiedcke) der richtigere zu sein scheint, kommen die Wasserstoff- und Stickstoffwerte der Bestimmung III und IV (Labor. Dr. Schoeller) der Theorie sehr nahe.

Die bereits erwähnte Annahme eines restlichen Wassermoleküls nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd dürfte die Gegenüberstellung der fast gleichen Analysenergebnisse der Stoffe beider Darstellungsweisen ($AgNO_2$, Ba $(NO_2)_2$) weiterhin bestätigen.

Anstelle der wäßrigen Lösung kann man vorteilhaft eine Mischung aus gleichen Teilen Aceton und Wasser benutzen. Das schwefelsaure Chinin ist in dieser Mischung leichter löslich, ebenso ist in dieser Acetonkonzentra-

tion das Bariumnitrit noch genügend löslich (in reinem Aceton ist die Löslichkeit des Bariumnitrits zu gering).

1,75 g Bariumnitrit und 4,5 g Chininsulfat läßt man mehrere Stunden unter zeitweiligem Umschwenken in 60 ccm des angeführten Wasser-Aceton-Gemisches reagieren. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung filtriert (Saugflasche) und das Aceton zum größten Teil bei Zimmertemperatur im Exsikkator aus der wäßrigen Lösung abgesaugt (das Vakuum wird allmählich von 30 auf 10 mm erhöht, da sonst die Flüssigkeit leicht stoßartig verspritzt). Ein Teil des Reaktionsproduktes scheidet sich bei dem Abdunsten des Acetons bereits ölig aus (durch Impfen wird die Kristallisation leicht eingeleitet.) Um die Ausbeute zu erhöhen, wird die Lösung weiter über Calciumchlorid bei 10 mm eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle kristallisiert man in der beim ersten Versuch beschriebenen Weise aus Wasser oder wie bei der letzten Darstellung aus einem Wasser-Acetongemisch um. Das Aceton wird wieder abgesaugt und das Wasser teilweise durch Abdunsten entfernt.

Darstellung der Rhodanide.

I. Rhodanwasserstoffsaures Ephedrin nach der Karbonatmethode aus Alkali- oder Erdalkalirhodaniden und Ephedrin unter Einwirkung von Kohlendioxyd.

a) Verwendung von Kaliumrhodanid.

$$2KSCN + 2Eph + H_2O + CO_2 = 2Eph \cdot HSCN + K_2CO_3.$$

Man löst 1 g Ephedrin in 25 ccm Wasser, gibt etwa 13 g Rhodankalium in Substanz hinzu (eine Trübung soll vermieden werden), erwärmt auf dem siedenden Wasserbad und leitet nach Zusatz von weiteren 5—6 g Rhodankalium Kohlendioxyd ein. Nach einem eventuellen Kristallisationsverzug kristallisiert die Lösung allein. Ist dies nicht der Fall, so impft man die Lösung oder erhöht die Konzentration an Rhodankalium.

Bei raschem Kristallisieren werden unregelmäßige Kristalltafeln erhalten, die beim Umkristallisieren aus wenig warmem Wasser und langsamem Erkaltenlassen bei Zimmertemperatur in langen Nadeln kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt, in wenig Wasser unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und einmal umkristallisiert. Das erhaltene rhodanwasserstoffsaure Ephedrin wird über Calciumchlorid 30—40 Std. im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute (aus der 1. Mutterlauge) etwa 90%. Rhodanbestimmung nach einmaligem Umkristallisieren:

0,1994 g Sbst.: 8,84 ccm n/10 $AgNO_3$.[23])
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 25,74.

Man kann die Darstellung des rhodanwasserstoffsauren Ephedrins unter Anwendung überschüssiger konzentrierter Rhodankalium-Lösung auch so leiten, daß man zu etwa 5—10 ccm einer nicht zu sehr konzentrierten Rhodankali-Lösung 1 g Ephedrin gibt. Das Ephedrin löst sich in dieser Wassermenge und Rhodankonzentration nicht vollständig. Daher erwärmt man

23) Hier und bei den folgenden Titrationen ist vorgelegte, überschüssige Silbernitratlösung mit Ammoniumrhodanidlösung zurücktitriert worden.

auf dem Wasserbad auf 30—35° und leitet Kohlendioxyd ein, bis sich alles Ephedrin gelöst hat und Lackmuspapier noch schwach basische Reaktion zeigt. Dann setzt man das Erwärmen noch kurze Zeit auf dem siedenden Wasserbad fort und läßt nach Erhöhung der Rhodankonzentration durch weiteren Zusatz von Rhodankalium auf Eis bzw. Kältemischung kristallisieren.

Die Methode kann auch mit anderen Mengenverhältnissen durchgeführt werden. Anstelle des Überschusses an Alkalirhodanid kann überschüssiges Ephedrin angewandt werden.

Man setzt z. B. 0,6 g Rhodankalium und 1,8 g Ephedrin in 7 ccm Wasser bei Gegenwart von Kohlendioxyd um. Letzteres wird solange eingeleitet bis alles Ephedrin in Lösung gegangen ist und die Lösung gegen Lackmuspapier noch basisch reagiert. Beim Einleiten wird auf 30—35° erwärmt. Dann läßt man auf Eis bzw. Kältemischung kristallisieren. Die Lösung erstarrt zu einem Kristallbrei.

Die Kristalle werden abgesaugt, umkristallisiert und zweimal mit absolutem Aether behandelt, um gegebenenfalls mitausgeschiedenes, überschüssiges Ephedrin zu entfernen.

Rhodanbestimmung:

0,2001 g Sbst.: 8,80 ccm n/10 $AgNO_3$.
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 25 54.

b) Verwendung von Calciumrhodanid.

$$Ca(SCN)_2 + 2\ Eph + H_2O + CO_2 = 2\ Eph \cdot HSCN + CaCO_3.$$

Zu etwa 5 ccm einer nicht zu konzentrierten Rhodancalcium-Lösung gibt man 1 g Ephedrin, erwärmt auf 30—35° und leitet unter Umschwenken Kohlendioxyd ein, bis sich alles Ephedrin gelöst hat und Lackmuspapier noch schwach basische Reaktion zeigt. Dann wird noch kurze Zeit auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Falls die Konzentration an gebildetem Ephedrin · HSCN im Vergleich zu der von Rhodancalcium zu groß ist, sodaß beim Filtrieren schon ein Teil ausgeschieden wird, muß etwas Wasser zugegeben werden, um alles Ephedrin · HSCN beim Abfiltrieren vom Karbonat in Lösung zu halten. Zweckmäßig wird durch einen kleinen Heißwassertrichter filtriert. Man läßt an der Luft und anschließend auf Kältemischung auskristallisieren, saugt die Kristalle ab und kristallisiert sie einmal aus wenig warmem Wasser um.

Der Versuch läßt sich auch derart durchführen, daß man das Ephedrin erst löst und dann durch Rhodancalcium in Substanz diese Ephedrinlösung sättigt.

Rhodanbestimmung:

0,2005 g Sbst.: 8,88 ccm n/10 $AgNO_3$.
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 25,72.

Auch bei Verwendung von Calciumrhodanid kann mit überschüssigem Ephedrin gearbeitet werden. Beispielsweise verwendet man 1,5 g Ephedrin, 0,45 g Calciumrhodanid und 5 ccm Wasser und leitet Kohlendioxyd ein.

Das Ephedrin löst sich in der angegebenen Wassermenge nicht. Es wird bei 30—35° bis zur beendeten Umsetzung Kohlendioxyd eingeleitet. Die Lösung reagiert gegen Lackmuspapier nach der Karbonatfällung noch stark alkalisch. Man filtriert vom gefällten Karbonat ab und läßt auf Kältemischung kristallisieren; die Flüssigkeit erstarrt zu einem Kristallbrei.

Die Kristalle werden aus warmem Wasser umkristallisiert, zweimal mit Aether extrahiert und noch einmal umkristallisiert.

Rhodanbestimmung:

0,0923 g Sbst.: 4,10 ccm n/10 $AgNO_3$.
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 25,79.

II. Rhodanwasserstoffsaures Chinin.

Die Karbonatmethode läßt sich auch bei schwächeren organischen Basen durchführen und zwar in wäßriger-alkoholischer Lösung:

$$Ca(SCN)_2 + 2Chinin + CO_2 = 2Chinin \cdot HSCN + CaCO_3.$$

Das fein gepulverte Chinin wird in eine konzentrierte Rhodancalcium-Lösung (aus gleichen Teilen Wasser und Alkohol) eingetragen. Dann wird diese Suspension auf dem Wasserbad erwärmt und längere Zeit Kohlendioxyd eingeleitet. Das gefällte Karbonat wird warm abfiltriert und das rhodanwasserstoffsaure Chinin auf Eis kristallin ausgeschieden.

Der Stoff kann aus warmem Wasser umkristallisiert werden, doch tritt dabei leicht eine schwache Gelbfärbung auf (Polymerisation der Rhodanwasserstoffsäure). Zweckmäßig löst man in Alkohol von etwa 30° und tropft die alkoholische

Lösung in kaltes Wasser. Das rhodanwasserstoffsaure Chinin kann so leicht in langen, rein weißen Nadeln erhalten werden. Die Verbindung ist bekannt, diese Art ihrer Darstellung ist jedoch neu.

Rhodanbestimmung:

0,2000 g Sbst.: 5,05 ccm n/10 $AgNO_3$.

Chinin · HSCN Ber. SCN 14,47.

Gef. SCN 14,53.

III. Um die Rolle des eingeleiteten Kohlendioxyds bei der Karbonatmethode zu erhärten, wurde untersucht, ob bei Einwirkung von Kohlendioxyd (bei Luftzutritt) oder unter Wasserstoff ein gleiches Ergebnis erzielt wird.

a) Darstellung von rhodanwasserstoffsaurem Ephedrin aus Rhodankalium und Ephedrin unter Erwärmen der wäßrigen Lösung an der Luft.

Das Ephedrin wird in möglichst wenig Wasser gelöst und zu dieser konzentrierten Ephedrinlösung eine konzentrierte Lösung von Rhodankalium, oder besser Rhodankalium in Substanz, solange hinzugegeben, bis eine Trübung (wahrscheinlich Ephedrin) beim Umschwenken gerade wieder verschwindet. Eine eingetretene Trübung kann man durch einige Tropfen Wasser wieder zum Verschwinden bringen. Ephedrin löst sich in konzentrierter Rhodankalium-Lösung schwer. Auf dem siedenden Wasserbad wird in offener Kristallisierschale etwa 20—30 Minuten erwärmt. Tritt beim Erkalten rasch eine Trübung auf, die mikroskopisch als aus Öltröpfchen bestehend erkannt wurde, so gibt man tropfenweise Wasser hinzu, bis gerade eine klare Lösung entsteht. Die Konzentration von Rhodankalium ist in diesem Falle durch Verdampfen des Wassers zu groß geworden.

Man wartet zunächst bis sich an der Luft einige nadelförmige Kristalle bilden und läßt dann auf Eis bzw. Kältemischung weiter kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt, in wenig Wasser unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und einmal umkristallisiert. Man trocknet den Stoff über Calciumchlorid 30—40 Std. im Vakuumexsikkator.

Schmp. etwa 140°.

Rhodanbestimmung:

0,2005 g Sbst.: 8,97 ccm n/10 $AgNO_3$.
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 25,97.

Der erhaltene Stoff enthält kein Kalium.

Er verliert über Phosphorpentoxyd im Vakuum kein Kristallwasser, nachdem er über Calciumchlorid getrocknet war.

0,2000 g Sbst.: Verlust 0,0006 g
(48 Std., P_2O_5, 15 mm).

Das Reaktionsprodukt hat den gleichen Schmp. wie der Stoff, den man aus Ephedrin und Ammoniumrhodanid (unter Ammoniakentwicklung, siehe später) und den anderen bereits beschriebenen Darstellungsweisen erhält.

Man erhält also rhodanwasserstoffsaures Ephedrin, wenn man Ephedrin und Rhodankalium an der Luft in wäßriger Lösung erwärmt.

Da die Reaktion anders verläuft, wenn man die beiden Stoffe in der Kälte zusammenbringt und sofort auf Kältemischung setzt (es scheidet sich scheinbar Ephedrin unverändert aus), ist zu entscheiden, ob das Erwärmen auf dem Wasserbad genügt, oder ob das Einleiten von Kohlensäure (im letzten Falle beim Erwärmen in der offenen Kristallisierschale vielleicht die Kohlensäure der Luft) die Reaktion wesentlich beeinflussen kann.

Folgende Versuche wurden aus diesem Grunde angestellt:

Eine Lösung der geschilderten Art wird in einer Wasserstoffatmosphäre erwärmt:

1 g Ephedrin · H_2O wird in 25 ccm Wasser gelöst, das durch längeres Kochen von Kohlendioxyd befreit worden ist.

Dann wird die Lösung in einem Kolben am Rückflußkühler (um die Konzentration zu behalten) unter einen Wasserstoffstrom gesetzt. Durch den Kühler werden dann 13 g Rhodankalium hinzugegeben. Gibt man mehr hinzu, so tritt die erwähnte Trübung ein. Dann wird auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und nochmals Rhodankalium hinzugegeben, etwa 6—8 g und zwar solange, bis gerade die entstehende Trübung beim Umschwenken nicht mehr verschwindet. Anschließend gibt man rasch bis zur klaren Lösung wiederum tropfenweise Wasser hinzu. Diese klare Lösung wird nun 20 Min. unter Wasserstoff auf dem Wasserbad erwärmt. Sie bleibt beim Er-

wärmen klar, trübt sich aber beim Erkalten (wahrscheinlich Ephedrin, die Konzentration an Rhodankalium ist scheinbar etwas zu hoch). Einige Tropfen Wasser stellen eine klare Lösung her, die eine Stunde auf Eis und Kältemischung gestellt wird. Es zeigen sich nach dieser Zeit einige Kristalle (besonders bei folgendem Stehen bei Zimmertemperatur); das Abkühlen geschieht in der gleichen Versuchsanordnung unter Wasserstoff. Die Kristalle sind wieder durch etwas Wasser in Lösung zu bringen, nach abermaligem Abkühlen, 40 Min. auf Kältemischung, zeigen sich wieder Kristalle, die jedoch beim Stehen in Zimmertemperatur nicht wesentlich zunehmen. Sie bestehen zum größten Teil aus Ephedrin.

5—10 ccm werden dem Versuch entnommen und vor Kohlendioxyd verschlossen aufbewahrt.

Über den restlichen Teil der Lösung wird nun in der gleichen Versuchsanordnung unter Erwärmen und Umschwenken auf dem Wasserbad 15 Min. Kohlendioxyd geleitet.

Wird die unter Wasserstoff erwärmte Lösung mit Eph · HSCN geimpft, so tritt keine Kristallisation ein, dagegen erstarrt die mit Kohlendioxyd behandelte dann augenblicklich zu einem weißen Kristallbrei.

Wird zu der ersten Lösung weiter Rhodankalium in Substanz gegeben, so zeigt sich zunächst eine emulsionsartige Trübung, wahrscheinlich von Ephedrin, die allerdings auch bald kristallisiert. Die Kristallmenge ist nicht sehr groß.

Ein Zusatz von Rhodankalium zu der zweiten Lösung jedoch läßt sie sofort zu einem Kristallbrei kristallisieren. Die Kristallmenge übertrifft die der ersten Lösung um ein Vielfaches.

Die Konzentration von Rhodankalium im vorher beschriebenen Versuch unter Wasserstoff kann so gewählt werden, daß, von den erwähnten geringen kristallinen Ausscheidungen abgesehen, die Lösung unter Wasserstoff beim Abkühlen keine Kristallisation zeigt, während sie nach der Behandlung mit Kohlendioxyd unter entsprechender Kühlung plötzlich (infolge Kristallisationsverzuges) kristallisiert. So bleibt nach einem Erwärmen unter Wasserstoff, Abkühlen und etwas Wasserzusatz, um das eventuell ausgeschiedene Ephedrin wieder zu lösen, und folgendem ¾-stündigem Kühlen auf Kältemischung die Lösung fast kristallfrei. Nach Behandeln mit Kohlendioxyd erstarrt sie plötzlich ohne Impfung nach 20 Min. zu einem Kristallbrei.

Die Mutterlauge enthält nach Verkochen des aufgenommenen Kohlendioxyds ein Karbonat.

Wenn auch die Frage offen bleibt, ob nicht schon in der Wärme eine bei einem bestimmten Gleichgewicht stehenbleibende Umsetzung der starken organischen Base mit dem Alkalirhodanid eintritt, so dürfte doch mit den vorangegangenen Versuchen bewiesen sein, daß diese Umsetzung durch Einleiten von Kohlendioxyd wesentlich beeinflußt werden kann.

IV. Überraschenderweise läßt sich die Karbonatmethode auch bei Umsetzungen neutraler Salze mit starken organischen Basen verwenden, z. B.:

$$2\,NaCl + 2\,Eph + H_2O + CO_2 = 2\,Eph \cdot HCl + Na_2CO_3.$$

Das Ephedrin wurde fein gepulvert in einer konzentrierten Natriumchlorid-Lösung suspendiert und 2 Std. bei zeitweiligem Erwärmen auf 35° Kohlendioxyd eingeleitet. Die konzentrierte Natriumchlorid-Lösung enthielt dann einen weißen, in Wasser leicht löslichen Rückstand, der abgesaugt und über Calciumchlorid getrocknet wurde. Zur Entfernung von freiem Ephedrin extrahierte man den Stoff mit Aether, zog zur Beseitigung von Natriumchlorid mit warmem, absolutem Alkohol aus und fällte die alkoholische Lösung mit Aether. Die Fällung erwies sich als salzsaures Ephedrin vom Schmp. 215°.

Um eine Reaktion etwa mitgerissener Salzsäure des Kipp'schen Apparates auszuschließen, wurde der Versuch mit ausgiebig in Alkalikarbonat gewaschenem Kohlendioxyd aus einer Stahlflasche wiederholt. Das Ergebnis war das gleiche.

Das salzsaure Ephedrin ist zwar bekannt, die Darstellung aus neutralem Natriumchlorid, Ephedrin und Kohlendioxyd ist aber neuartig.

V. Zum Schluß sei eine Methode der Gewinnung rhodanwasserstoffsaurer organischer Basen beschrieben, bei der letztere aus Ammoniumrhodanid Ammoniak freimachen.

Der Reaktionsverlauf entspricht folgender Gleichung:

$$Eph + NH_4SCN + H_2O = Eph \cdot HSCN + NH_4OH.$$

Neben der Darstellung des rhodanwasserstoffsauren Ephedrins aus Ephedrin, Kohlensäure und anorganischen Rhodaniden, wäre die Umsetzung der freien Base mit dem anorganischen Ammoniumsalz eine äußerst einfache und praktisch sehr gut verwertbare Darstellungsmethode. Sie ließ sich in der Tat durchführen, indem man Ephedrin in eine überschüssige konzentrierte Ammoniumrhodanid-Lösung eintrug, unter langsamem Erwärmen das Ammoniak austrieb und das Reaktionsprodukt auf Kältemischung kristallisieren ließ.

Die Darstellung von rhodanwasserstoffsaurem Ephedrin gestaltet sich nach dieser Methode folgendermaßen:

70 g Ammoniumrhodanid werden in 70 ccm Wasser gelöst und 15 g Ephedrin hinzugegeben. Man läßt unter Rühren einige Std. bei 30—35° stehen und erwärmt dann allmählich auf dem Wasserbad. Es tritt eine vollständige Lösung des Ephedrins als rhodanwasserstoffsaures Salz ein. Bei Abkühlen auf Zimmertemperatur und anschließend auf Kältemischung kristallisiert es aus. Die Ausbeute liegt bei 90% d. Th. Die Verbindung kann aus Wasser von 40—45° umkristallisiert werden.

Rhodanbestimmung:

0,20035 g Sbst.: 9,00 ccm n/10 $AgNO_3$.
Eph · HSCN Ber. SCN 25,90.
Gef. SCN 26,08.

Es sei erwähnt, daß sich auf dem gleichen Wege auch die chlor-, brom- und jodwasserstoffsauren Salze des Ephedrins gewinnen lassen. Das Verfahren hat den Vorteil, daß man jeden Säureüberschuß vermeidet.

Um zu prüfen, ob auch schwächere, aber nicht flüchtige Basen benutzt werden können, wurde auf dem beschriebenen Wege das rhodanwasserstoffsaure Chinin hergestellt:

$$\text{Chinin} + NH_4SCN + H_2O = \text{Chinin} \cdot HSCN + NH_4OH.$$

2 g Chinin wurden mit etwa 50 ccm einer konzentrierten Ammoniumrhodanid-Lösung zusammengegeben und 4—5 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Unter Ammoniak-Entwicklung ging der größte Teil des Chinins in Lösung, ein letzter, nicht gelöster Anteil wurde heiß abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates und anschließender Abkühlung auf Kältemischung schied sich rhodanwasserstoffsaures Chinin kristallin aus. Es wurde durch Umkristallisieren aus Wasser (40—50°) gereinigt. Eine geringe Gelbfärbung der Verbindung beim Umkristallisieren trat nicht auf, wenn man sie in Alkohol von 30—35° löste und diese Lösung in kaltes Wasser tropfte. Die Polymerisation von Rhodanwasserstoffsäure konnte so vermieden werden.

Rhodanbestimmung:

0,2500 g Sbst.: 6,25 ccm n/10 $AgNO_3$.
Chinin · HSCN Ber. SCN 14,47.
Gef. SCN 14,51.

Vorstehende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster auf Veranlassung und nach Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle erlaubt, Herrn Prof. Dr. Kaufmann meinen aufrichtigen Dank auszusprechen, den ich ihm als Schüler für viele Jahre schulde. Ich danke meinem hochverehrten Lehrer für die stets fördernde persönliche Zielsetzung und für die überaus große Vielseitigkeit der wissenschaftlichen Anregung und Förderung.

LEBENSLAUF.

Ich, Wilhelm Mühlhoff, wurde am 13. Dezember 1907 als Sohn des Landwirtes Karl Mühlhoff und seiner Ehefrau Ida geb. Krugmann in Espei i. W. geboren.

In Werdohl und Valbert besuchte ich die Volksschule, anschließend die Selekta in Meinerzhagen und das Realgymnasium in Lüdenscheid. Mit dem Zeugnis der Reife wandte ich mich 1928 dem Apothekerberufe zu. Nach der vorgeschriebenen Praktikantenzeit in der Hirsch-Apotheke zu Lüdenscheid i. W. bestand ich 1930 die pharmazeutische Vorprüfung. Berufsergänzend studierte ich dann in Marburg, Freiburg und Köln je ein Semester Medizin und bestand 1933 nach einem drei-semestrigen pharmazeutischen Studium in Münster das pharmazeutische Staatsexamen.

Meine wichtigsten Lehrer waren die Herren Professoren: H. P. Kaufmann, Schenck, Hannig und Benecke in Münster — Staudinger, Mie, Spemann und v. Möllendorff in Freiburg — Veit und Hering in Köln.

Anschließend arbeitete ich im Institut für Pharmazie und chemische Technologie zu Münster organisch-präparativ und elementar-analytisch und begann darauf unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Kaufmann vorliegende Arbeit.

Im Wintersemester 1933/34 war ich Hilfsassistent und vom 1. April 1934 bis 1. April 1935 apl. Assistent am gleichen Institut.